Aus den toxikologischen Laboratorien der Henkel KGaA
(Leitung: Prof. Dr. Chr. Gloxhuber)
und
dem Institut für Toxikologie der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. med. B. Ohnesorge)

Systematische Beurteilung von Hautirritationen an Kaninchen

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der
Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Irene Kaufmann

Düsseldorf 1983

Aus den toxikologischen Laboratorien der Henkel KGaA
(Leitung: Prof. Dr. Chr. Gloxhuber)
und
dem Institut für Toxikologie der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. med. B. Ohnesorge)

Systematische Beurteilung von Hautirritationen an Kaninchen

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der
Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Irene Kaufmann

Düsseldorf 1983

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Brüster

Referent
gez.: Prof. Dr. Ohnesorge

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Goerz

Herrn Prof. Dr. C. Gloxhuber danke ich für die Überlassung des Themas. Ihm und allen seinen Mitarbeitern sowie der Henkel KGaA, in deren toxikologischen Laboratorien die experimentellen Untersuchungen vorgenommen werden konnten, danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Bei Herrn Prof. Dr. F. K. Ohnesorge möchte ich mich für seine Hilfe bei der Erstellung der Arbeit bedanken.

Frau Brigitte Gräuler danke ich für das Schreiben der Arbeit.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535714_0075

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	4 - 12
2	Material und Methoden	13 - 22
2.1.	Tierart und -haltung	13
2.2.	Applikation	13 - 14
2.3.	Testsubstanzen	15
2.4.	Physikalische und physiologische Grundlagen der Farbmessung	16
2.5.	Visuelle subjektive Beurteilung der Erytheme und Ödeme	17
2.6.	Objektivierte Messung der Erytheme mittels photographischer Methoden	17 - 20
2.6.1.	Remissionsphotometrie	17 - 19
2.6.2.	Spektralphotometrie	19 - 20
2.7.	Methode der cutimetrischen Messung von Ödemen	20 - 21
2.8.	Photographische Erfassung der Erytheme	21
3.	Ergebnisse	22 - 56
3.1.	Auslösung der Hautirritationen sowie deren visuelle Beurteilung	22 - 28
3.2.	Erythemphotometrische Messungen	28 - 37
3.2.1.	Kontrollmessungen an unbunten und bunten DIN-Farbtafeln	28 - 29
3.2.2.	Messungen an unbehandelten und behandelten Kaninchen	30 - 37
3.3.	Spektralphotometrische Messungen	37 - 45

3.4.	Mathematischer Vergleich der verschiednen Erythembewertungen	46 - 48
3.5.	Cutimetermessungen an Ödemen	49 - 54
4.	Diskussion	55 - 62
4.1.	Diskussion der Methode	55 - 58
4.2.	Diskussion der Befunde	59
4.3.	Diskussion anderer Untersuchungen	60 - 62
5.	Zusammenfassung	63 - 64
6.	Literaturverzeichnis	65 - 70
7.	Anhang	71 - 116

1. Einleitung

Die menschliche Haut ist nicht nur eines der bedeutendsten Organe des Körpers, sondern mit einem Gewichtsanteil von ca. 10 % und einer Fläche von ca. 1,6 qm eines der größten. Sie ist das größte Sinnesorgan des Körpers; sie ist die Hauptendigungsstätte sensibler Nerven. Druck-, Berührungs-, Wärme- und Kältesinn sowie die Schmerzempfindlichkeit sind, wenn auch nicht ausschließlich so doch vornehmlich, an die Haut gebunden. Die Haut schützt den Körper vor mechanischen, chemischen, thermischen Schäden und vor dem Eindringen vieler Krankheitserreger. Durch Erweiterung oder Verengung der Blutgefäße ihres Bindegewebes, durch die Flüssigkeitsabgabe der Drüsen wird die Wärmeabgabe des Körpers reguliert und gleichzeitig der Wasserhaushalt gesteuert.

Substanzen, die mit der menschlichen Haut in Berührung kommen, treten mit ihr in Wechselwirkung. Es ist möglich, daß sie leicht toleriert werden und weder subjektiv noch objektiv feststellbare Schädigungungen auslösen. In diesem Fall - d.h. bei Ausbleiben einer Schädigung - kann man von einer physiologischen Reaktion der Haut auf die mit ihr in Berührung gebrachte Substanz sprechen.

Dem gegenüber steht die pathologische Reaktion der Haut auf den Kontakt mit bestimmten anderen Reagenzien. Das weite Spektrum der makroskopisch beobachtbaren pathologischen Hautreaktionen reicht von Rötung, Schwellung zu Papelbildung und Nekrose.

Die vorliegende Arbeit hat Probleme der Beurteilung und Einstufung primärer Hautreizungen zum Gegenstand.

Primäre Hautreizungen sind direkte, cytotoxische Reaktionen der Haut im Gegensatz zur allergischen Kontaktdermatitis, die eine immunologische Basis hat. Primäre Hautreizungen sind lokal begrenzt und reversibel.

Die Bewertung dieser Reaktionen führt zu einer Einschätzung über das Ausmaß der Hautirritation.

Die Schwierigkeit der Durchführung und Handhabung bei der Auswertung und Beurteilung solcher Wirkungen besteht aber darin, daß es keine allgemein gültigen Prüf- oder Bewertungsvorschriften gibt. Die in der Vergangenheit nicht überall beachtete Problematik dermatotoxikologicher Prüfprogramme hat in letzter Zeit sehr an Aktualität gewonnen, da mit der ständig wachsenden

Zahl von Chemikalien, die im Zuge zivilisatorischen Fortschritts auf den Menschen einwirken, die Notwendigkeit zur Ermittlung des gesundheitlichen Risikos durch körperfremde Stoffe immer mehr in den Vordergrund getreten ist. In dem Maße, in dem die Konfrontation des Menschen mit in seine Umgebung gelangten Chemikalien zunahm, wuchs die Bedeutung dieses Teils der Toxikologie. Deshalb ist heute diese Risikoermittlung zur wichtigsten und vornehmsten Aufgabe der modernen Toxikologie geworden.

Die Notwendigkeit, Substanzen, die mit der menschlichen Haut in Berührung kommen, auf ihre Verträglichkeit zu prüfen oder abzuschätzen, wie die menschliche Haut auf sie reagiert, ist damit klar ersichtlich.

Die Erlangung einer einheitlichen klaren Aussage über die Verträglichkeit oder auch Unverträglichkeit einer bestimmten Substanz wird erschwert durch die vielfältige Zahl der zu beurteilenden Substanzen und die nicht minder große Vielfalt unterschiedlicher Hauttypen, mit denen sie in Berührung kommen kann.

Aus diesem Grund befassen sich zahlreiche Arbeiten mit dem Problem, ein - im allgemeinen tierisches - Modell als Ersatz für die menschliche

Haut zu finden, um auf diesem Wege Voraussagen über die Reaktion der menschlichen Haut machen zu können.

Hierzu wurden Meerschweinchen (Finkelstein et al 1963, Rondabusch et al 1965), Kaninchen (Finkelstein et al 1963), Ratten (Brown 1971), haarlose Mäuse (Kästner 1977) und Mäuse (O. Schmidt 1970) herangezogen.

Bei den zahlreichen Untersuchungen, die sich mit der Korrelation dieser Tierversuche sowohl untereinander als auch mit der menschlichen Haut befassen, wurden stets auch Fälle geringerer Übereinstimmung angetroffen. Diese können durch statistiche aber auch durch systematische Fehler verursacht werden (zur Übersicht siehe Landsdows 1978).

Bei den Korrelationsuntersuchungen der tierischen Haut im Vergleich zur Reaktion der menschlichen zeigte sich anhand von Kaninchen, daß diese im allgemeinen leichter reizbar ist (Phillips et al 1972). Nach Marzulli et al (1975) besteht im allgemeinen nur eine schwache Korrelation zwischen den Hautreaktionen von Mensch und Kaninchen, das Ausmaß der Korrelationen wird zudem wesentlich durch die Auswahl der Testsubstanz bestimmt.

Ersetzt man das Kaninchen durch Meerschweinchen, so wurde gefunden, daß oft keine systematische Aussage möglich ist und die zu erzielenden Übereinstimmungen ebenfalls von der gewählten Testsubstanz bzw. Substanzklasse abhängt (Rytter et al 1979).

In einer älteren Untersuchung, die auf Salben und Salbengrundlagen wie Fettsäuren und Fettalkohole beschränkt war, wurde hingegen eine recht hohe Übereinstimmung zur Reaktion der menschlichen Haut festgestellt (Schaaf et al 1953).

Bei der Verwendung von Kosmetikrohstoffen wurde ebenfalls eine recht gute Korrelation mit haarlosen Mäusen als Versuchstiere gewonnen (Kästner 1977).

Mit Ratten als Versuchstiere lassen sich nach bisherigem Stand der Untersuchungen keine Voraussagen über die Reaktionen der menschlichen Haut gewinnen (Brown 1971).

Die zum Teil recht erheblichen Unterschiede, die sich aus den hier zitierten Tierversuchen ergeben, sind in vielen Fällen auf systematische Fehler, die in den besonderen Eigenheiten der verwandten Spezies begründet sind, zurückzuführen.

Als Beispiel eines solchen Fehlers sei die bekannte Tatsache angeführt, daß bei Hautverträglichkeitsprüfungen von Körperpflegemitteln an Meerschweinchen durch deren besondere "Fettempfindlichkeit" "falsch-positive" Resultate erzielt werden können (Hopf 1971).

Es kann andererseits festgehalten werden, daß für spezielle Problemstellungen mit definierten Substanzklassen im allgemeinen auch Tierarten gefunden werden können, die hierfür besonders geeignet erscheinen. Als das am universellsten für allgemeine Fragestellungen verwendbare Tier gilt auch heute noch das Kaninchen (Brown 1971, Levenstein 1974).

Das Kaninchen war auch das Tier, das als erstes zur Standardisierung von primären Hautreaktionen herangezogen wurde (Draize et al 1944). Diese heute schon klassische Untersuchung, die Draize im Auftrag der Food & Drug Administration (FDA) durchführte, hat inzwischen weiteste Verbreitung und Anerkennung gefunden und ist zur Grundlage zahlreicher weiterführender Untersuchungen geworden (Draize 1965).

Der ursprüngliche Draize-Test ist vielfach variiert worden. Er wurde beispielsweise an anderen Tierarten erprobt, ansonsten wurden Applikationsmodus, -zeit und -methode, Konzentrationen und Bewertungsart verändert (Übersicht siehe Mathias et al 1978). Appliziert man z.B. nicht wie Draize unter Okklusion sondern offen, so wird im allgemeinen die reizende Wirkung der Testsubstanzen vermindert (Magnusson et al 1962). Eingehende Untersuchungen bei unterschiedlichen Applikationszeiten zeigten, daß eine allgemeine Aussage über die Zeitabhängigkeit der zu erzielenden Hautirritation nicht möglich ist, sondern vielmehr der Einfluß der jeweiligen Testsubstanz entscheidend ist (Dahl et al 1977). Es ergab sich, daß die Reaktionsstärke und -art wesentlich durch den Applikationsort bestimmt werden (Vinegar 1978, Magnusson 1965). Aus praktischen Gründen wird im allgemeinen, wie von Draize vorgeschlagen, der Kaninchenrücken bevorzugt (Lehmann et al 1959).

Insgesamt gesehen hat sich der Draize-Test in seiner ursprünglichen Form gegenüber diesen Variationen oder anderen Tests mehr oder weniger durchsetzen können. Auch derzeit aktuelle Richtlinien wie "Acute Test for Primary Skin Irritation" Draft IRLG Guidelines, Testing Standards and Guidelines Workgroup, Interagency Regulatory Liaison Group (March 1981) oder der entsprechende

Vorschlag der OECD (Organization for Economic Cooperation and Development) "Acute Dermal Irritation/Corrosion" OECD Guideline for Testing of Chemicals, No. 404 vom 12. Mai 1981 gehen auf den Draize-Test zurück.

Bei all diesen Untersuchungen ist zu beachten, daß sie letztendlich nur ein Screening sein können und die Reaktion der menschlichen Haut nie mit 100%iger Sicherheit vorausgesagt werden kann. Sie dienen lediglich dem Zweck, das zu tragende Risiko so gering wie möglich zu halten. Die Heranziehung dieser Tests zur Beurteilung der Hautverträglichkeit von Produkten ist nicht nur für den Hersteller eines Produktes im Rahmen seiner Produzentenhaftung von Bedeutung, sondern es besteht auch aus übergeordneter Sicht der Wunsch und die Notwendigkeit, Untersuchungsergebnisse, die zu anderer Zeit im gleichen oder in verschiedenen Labors entstanden sind, miteinander wertend zu vergleichen. Die Notwendigkeit eines objektiven, kommunizierbaren Beurteilungssystems, basierend auf reproduzierbaren Versuchsergebnissen, ist auch auf diesem Gebiet unabweisbar.

Der Vergleich zwischen subjektiven Bewertungen von Hautreizungsversuchen mit unter objektiven Bedingungen erzielten Meßwerten wird in der vorliegenden Arbeit beschrieben. Es war ein definiertes Erythem bzw. Ödem zu erzeugen, anhand dessen verschiedene subjektive und objektive Bewertungsmöglichkeiten miteinander verglichen wurden.

Hautirritationen können in Form von Erythemen, Ödemen, Papelbildungen und Nekrosen auftreten.

Erytheme und Ödeme sind im Vergleich zur Papelbildung und Nekrose leichter quantifizierbar.

Sie werden deshalb bevorzugt zur Beurteilung und Klassifizierung hautschädigender Stoffe benutzt.

Ein Erythem oder Ödem kann lokal durch mechanische, elektromagnetische, thermische oder chemische Reizung oder durch Einwirkung von Strahlen ausgelöst werden (Baudach et al 1960, Prottey et al 1975).

Der Prüfung der Hautreizwirkung von Chemikalien kommt derzeit die größte Bedeutung zu (z.B. das am 1.1.1982 in Kraft getretene Chemikaliengesetz). Deshalb wurden die im folgenden dargestellten Untersuchungen zur Objektivierbarkeit der Reaktionen (s.o.) mit Stoffen verschiedener chemischer Klassen (s.Seite 21) durchgeführt. Außerdem sollte erprobt werden, unter welchen standardisierten Bedingungen die am besten reproduzierbaren Ergebnisse erhalten werden.

2. Material und Methoden

2.1. Tierart und -haltung

Wir verwendeten männliche Kaninchen der Rasse New Zealand Albino mit Körpergewichten von mindestens 2.000 g. Die Tiere erhielten als Standardfutter die "Altromin Haltungsdiät 2023" in 4,5 mm Presslingen und Trinkwasser ad libidum. Sie wurden in der Versuchstieranlage der Firma Henkel KGaA bei einer Raumtemperatur von 21 +/-2°C, einer relativen Luftfeuchtigkeit von 50 +/-5% und mit einem Hell-/Dunkelrhythmus von 10:14 Stunden gehalten. Die Luftumwälzung erfolgte 11 mal pro Stunde. Für die Versuche wurden ausschließlich gesunde Tiere männlichen Geschlechts benutzt.

2.2. Applikation

24 Stunden vor Beginn der Untersuchungen wurde den Tieren mit einem handelsüblichen elektrischen Rasierapparat auf einer Fläche von ca. 15 x 10 cm auf dem Rücken die Haare entfernt. Es wurden nur Tiere verwandt, bei denen innerhalb 24 Stunden die durch die Rasur verursachte Hautreizung vollständig abgeklungen war.

In Vorversuchen wurde geprüft, ob der Verwendung einer Enthaarungscreme (Pilca ^{R}, Hauptbestandteile Thioglycolsäure, Calciumhydroxid, pH 12,5) der Vorzug zu geben sei. Es zeigte sich jedoch, daß nach 10-minütiger Einwirkung trotz gründlicher Reinigung mit Wasser noch nach 24 Stunden bis 4 Tagen eine leichte Rötung und Ödembildung auf der behandelten Fläche (3x3 cm) zurückblieb.

Deshalb wurde der Rasur der Vorzug gegeben.

Zur Erzeugung der Erytheme bzw. Ödeme auf der enthaarten Haut wurden jeweils 0,5 ml Testsubstanzen auf ein 3 x 3 cm großes Leinenstückchen aufgetragen. Dieses Leinenstückchen wurde dem rasierten Kaninchenrücken aufgelegt, mit einer Polyethylenfolie abgedeckt und mit einem elastischen Kompressionsverband (Fa. Beiersdof Nr. 2406) umwickelt. Wir bevorzugten diese Art der Fixierung, weil bei einer Befestigung mit Pflastern eine Hautreizung nicht ausgeschlossen werden kann. Eine weitgehende Luftdichtigkeit (relative Okklusionsbedingungen) war dennoch gewährleistet.

2.3. Testsubstanzen

Unter den in Tabelle 1 aufgeführten Stoffen wurden diejenigen ausgewählt, die zur Erzeugung eines maximalen Erythems oder Ödems besonders geeignet erschien.

Tabelle 1

Als ödem- bzw. erythemauslösend getestete Substanzen

		% Konz.
1.	Laurylpyridiumchlorid	10/15 *)
2.	3-Chlor-2-hydroxypropylacrylat	99
3.	2-Ethylhexanol	98
4.	Dibutylamin	98
5.	Dicyclopentadien	93
6.	Petrolether	98
7.	Benzin	100
8.	Essigsäure	99
9.	Nikotinsäurebenzylester	100
10.	Nikotinsäurebutoxyethylester	2,5 *)
11.	Capsaicin	1 **)
12.	heparinhaltige Salbe	4000 i.E.
13.	Natronlauge	0,5/1/2/5 *)
14.	Lorol Spez. Typ. 70	70 *)
15.	C_{12}-C_{18} Amidopropyldimethyl-carboxybetain	30 *)
16.	Benzol	99
17.	Phenylethylenoxid	97
18.	Trichlorethylen	99
19.	Fluoranten	98

*) = wässrige Lösung

**) = in Isopropanol

2.4. Physikalische und physiologische Grundlagen der Farbmessungen

Da Erytheme im allgemeinen aufgrund der auftretenden unterschiedlichen Rötungen beurteilt werden, soll im folgenden auf die Theorie und Methode der Farbmessungen kurz eingegangen werden.

Von den drei prinzipiellen Möglichkeiten der Beurteilung einer Farbe ist die älteste, nämlich der Vergleich von Mustersammlungen oder auch nur der subjektiven Beschreibung von Farbempfindungen am wenigsten geeignet. Genauso geht bei der Beurteilung durch subtraktive oder additive Farbmischung das subjektive Farbempfinden des Beurteilers in die Bewertung ein.

Die größtmögliche Objektivierung der Farbbeurteilung wird durch spektrale Remissionsmessung erreicht (Tronnier 1957, Frank et al 1962), bei welcher die Frequenz des remittierten Lichtes gemessen wird.

Allgemeine Fragen der Farbbeurteilung, Farbcharakterisierung und Farbmessung werden in den DIN-Normen 5033 und 6164 beschrieben.

2.5. Visuelle subjektive Beurteilung der Erytheme und Ödeme

Die Ausbildung eines Erythems unterliegt - wie noch zu diskutieren sein wird - zahlreichen, nicht beeinflußbaren Größen. Bei der subjektiven visuellen Bewertung wurde auf eine Einteilung der Erytheme und Ödeme in verschiedene Klassen anhand einer vorgegebenen Klassifizierung nach Draize (s. Tabelle 2) zurückgegriffen.

2.6. Objektivierte Messungen der Erytheme mittels photometrischer Methoden

2.6.1. Remissionsphotometrie

Im Erythemphotometer wird der Anteil des von einer Probe remittierten Lichtes in einem definierten wählbaren Spektralbereich gemessen. Da es sich bei Erythemen definitionsgemäß um Rötungen handelt, wird bei 545 nm gemessen. Bei dieser Wellenlänge wird der Rotanteil am besten erfaßt, die Remissionswerte sind um so kleiner, je stärker das Erythem ist (Kölmel, 1976).

Wichtig ist beim Erythemphotometer unter anderem die berührungsfreie Durchführung der Messung, die Gewährleistung eines konstanten Meßabstandes, die Vermeidung von Glanzeffekten, die optimale Ausleuchtung des Hautreliefs und die Beibehaltung einer konstanten Wärmetönung während der gesamten Messung.

Tabelle 2

Bewertung von Hautreaktionen

(Draize et al, 1944)

Erytheme

0	kein Erythem
1	sehr leichtes Erythem (kaum sichtbar)
2	gut ausgeprägtes Erythem
3	mittleres bis schweres Erythem (dunkelrot)
4	schweres Erythem (sehr rot) mit leichter Schorfbildung (Veränderungen in tieferen Hautschichten)

Ödeme

0	kein Ödem
1	sehr leichtes Ödem (kaum sichtbar)
2	leichtes Ödem (Ränder der Zonen sichtbar erhoben)
3	mittleres Ödem (Erhebung etwa 1 mm)
4	schweres Ödem (Erhebung mehr als 1 mm und über das Applikationsgebiet ausgebreitet)

Das hier verwandte Erythemphotometer ist ein Gerät der Soro Electro-Optics GmbH nach OA Dr. K. Kölmel (Kölmel 1976).

2.6.2. Spektralphotometrie

Im Spektralphotometer wird im Gegensatz zum Remissionsmeßgerät nicht nur der prozentuale Anteil des remittierten Lichtes ermittelt, sondern auch die zu messende Farbvalenz als Summe spektraler Farbvalenzen erfaßt. Damit hat man ein sehr zuverlässiges Farbmeßverfahren; die so bestimmten Farbmaßzahlen charakterisieren eine Farbe unmittelbar.

Für die Messungen wurde ein Filterfarbmeßgerät RFC3 der Firma Zeiss benutzt. Es ist ein Zweistrahlwechsellichtphotometer, das nach dem Kompensationsverfahren arbeitet.

Die Meßaussage besteht zunächst in der Ermittlung der drei Normfarbwerte X, Y und Z, durch die eine Farbe eindeutig charakterisiert wird (Berger 1966). Hieraus ergeben sich die Farbkoordinate KX und KY (siehe DIN 5033, Blatt 4).

$$KX = \frac{X}{X + Y + Z} \qquad KY = \frac{Y}{X + Y + Z}$$

Mit dieser Umrechnung ist eine zweidimensionale graphische Darstellung des Farbortes in der CIE-Normfarbtafel möglich. ')

Im vorliegenden Fall wurde zur Auswertung ein Rechenprogramm zur Ermittlung des Farbabstandes nach Friele Mac Adam Chickering benutzt. Neben KX und KY werden der Farbabstand in der Rot- und Grünachse der Farbtafel (DRG), der Farbabstand in der Gelb- und Blauachse (DGB), der gesamte Farbabstand zum Bariumsulfat als Weißstandard (DE), der Helligkeitsabstand (DL) und der Farbartabstand (DC) ermittelt.

2.7. Methode der cutimetrischen Messung von Ödemen

Ödeme sind Schwellungen der Haut infolge von überreichlicher Ansammlung von Flüssigkeit im Gewebe. Sie können daher durch Messung der Hautfaltendicke mit einem Cutimeter charakterisiert werden.

') CIE = Commission Internationale de l'Eclairage

Die Messungen wurden 2 cm seitlich der Wirbelsäule vorgenommen. Hierbei wurde die Haut zu einer Falte von ca. 2 cm Höhe über die Muskelfascie hochgezogen. Zur Messung der Hautfaltendicke und damit auch des Ödems wurde ein Cutimeter der Firma Gonzoni & Cie Ltd., St. Gallen, W.-Switzerland benutzt. Auf der gegenüberliegenden Seite wurde die Dicke der ungereizten Hautfalte ermittelt. Es wurde stets in einer Höhe von ca. 1 cm der insgesamt 2 cm hohen Hautfalte gemessen. Hierbei wurde beachtet, daß der Anpreßdruck des Meßgerätes gering, möglichst konstant und die Meßzeit so kurz wie möglich waren, um Veränderungen des Ödems durch die Messung selbst zu vermeiden.

2.8. Photographische Erfassung der Erytheme

Die Hautreizungen wurden mit einer Konika T4 unter Verwendung eines 55 mm Objektives mit einem 3 cm Distanzring aufgenommen. Zur optimalen schattenfreien Ausleuchtung der Kaninchenrücken wurde ein Ringblitz auf das Objektiv aufgesetzt. Photographiert wurde mit einem Kodak-Color 2, 21 DIN Negativfilm bzw. Kodachrome 25, 15 DIN DIA-Film bei Blende 32 und 1/125 Sek. Belichtungszeit, mit einem Abstand von etwa 5 cm von der Vorderkante des Objektivs zum Objekt. Es wurde stets ein rosa Standard zu Vergleichszwecken mitphotographiert.

3. Ergebnisse

3.1. Auslösung der Hautirritationen sowie deren visuelle Beurteilung

Voraussetzung, die verschiedenen Bewertungsmöglichkeiten der Erythembildung miteinander systematisch zu vergleichen, ist unter anderem das Vorhandensein einer Substanz, mit der sich reproduzierbar das maximal mögliche Erythem einstellen läßt. Die oft in Zusammenhang mit Erythembildungen beobachteten Ödeme sollten hierbei möglichst nicht auftreten.

Die zu diesem Zweck geprüften und in Tabelle 1 aufgeführten Substanzen sind alle als mehr oder weniger erythem- bzw. ödemauslösend bekannt. Die Erytheme bzw. Ödeme wurden an Kaninchen ausgelöst (s. 2.1. und 2.2.), visuell und subjektiv bewertet (s. 2.5.) und meßtechnisch erfaßt. Bei der Erythemerzeugung erwiesen sich Nikotinsäurebenzylester, Nikotinsäurebutoxyethylester und Capsaicin als auf der Kaninchenhaut wirkungslos. Dies ist umso erstaunlicher, da diese als durchblutungsfördernd bekannten Wirksubstanzen auf der menschlichen Haut eine starke Rötung auslösen, was auch therapeutisch benutzt wird.

Eine Übersicht über die Ergebnisse der Erythemauslösung zeigt Tabelle 3). In ihr sind die geprüften Substanzen, die Anzahl der Versuchstiere, Einwirkungszeit und der Hautirritationsindex nach Draft IRLG Guidelines for Acute Test for Primary Skin Irritation, Testing Standards and Guidelines Workgroup, Interagency Regulatory Liaison Group, März 1981 zusammengefaßt. Der Hautirritationsindex wurde einmal wie in der zitierten Literaturstelle angegeben berechnet, zusätzlich nur unter Berücksichtigung der aufgetretenen Erytheme gemittelt. Der Aussagewert des Hautirritationsindexes ist jedoch recht begrenzt, da er über den gesamten Beobachtungszeitraum mittelt. Wie folgendes Beispiel zeigt, ist aber über den Bewertungszeitraum ein unterschiedlicher Verlauf des Erythems durchaus möglich, was bei dieser Betrachtung herausgemittelt würde. Ein Kaninchen wurde mit einer 10%igen Laurylpyridiumchloridlösung 4 Stunden behandelt. Die gefundenen Erytheme wurden nach Draize bewertet und erhielten folgende Noten:

Nach 2 Stunden = 1,
nach 24 Stunden = 1,
nach 2 Tagen = 1,
nach 3 Tagen = 2,
nach 4 Tagen = 3,
nach 5 Tagen = 3,
nach 6 Tagen = 3,
nach 7 Tagen = 2.

Tabelle 3

Messung und Beurteilung der erzeugten Erytheme
(Einzelergebnisse siehe Anhang 1)

Substanz	Anzahl der Tiere	Einwirkzeit h	Hautirritationsindex
3-Chlor-2-hydroxy-propylacrylat	3	1	0,77
"	3	2	1,23
Laurylpyridium-chlorid, 10%ige Lösung in H_2O	25	4	0,84 1,69 (nur Erytheme)
Laurylpyridiumchlorid 15%ige Lösung in H_2O	9	4	0,70 1,41 (nur Erytheme)
Laurylpyridiumchlorid 15%ig in H_2O	9	5	0,97 1,94 (nur Erytheme)
2-Ethylhexanol	6	2	1,22
"	3	1	0,93
Dehyton K 30 % *)	3	24	1,25
Lorol Spezial **)	6	4	1,36
Lorol Spezial **)	5	5	0,81

*) Kokosalkylamidopropylbetain
**) Lauryl-/Myristylalkohol (70/30)

Fortsetzung Tabelle 3

Substanz	Anzahl der Tiere	Einwirkzeit h	Hautirritationsindex
NaOH 5%	2	2	tiefe Nekrosen
NaOH 2%	2	2	tiefe Nekrosen
NaOH 1 %	2	2	1,7
NaOH 0,5 %	2	2	0,55
Vertebralon^{R} 0,5 g	2	2	0,1
Finalgon^{R} 0,5 g	2	2	0,1
Dibutylamin 98 %	6	4	tiefe Nekrosen
Nicotinsäure-benzylester 100 %	3	2	0
Benzin	3	2	1,06
Capsaicin 1 % in Isopropanol	3	2	0,13
Petrolether	3	2	0,91
Dicyclopentadien	5	4	0,85

Soweit nicht anders angegeben, entsprechen die Konzentrationen denjenigen in Tabelle 1

Dieser Verlauf wird durch den Hautirritationsindex von 2,0 jedoch nicht erfaßt. Die genauen Versuchsbedingungen - und Ergebnisse sind im Anhang 1, Blatt 2-21 zusammengefaßt. Nur mit Laurylpyridiumchlorid ließen sich Erytheme aller Draize' schen Bewertungsstufen reproduzierbar erzeugen.

Die entsprechende Übersicht über die Ödem-Auslösung ist in Tabelle 4 zusammengefaßt, bezüglich der Ermittlung des Hautirritationsindex' gelten die gleichen Vorbehalte wie bei Erythemen. Die genauen Versuchsbedingungen und Ergebnisse sind in Anhang 2, Blatt 1-16 aufgeführt. Die stärksten Ödeme wurden durch Phenylethylenoxid ausgelöst, schwächer in ihrer Wirkung waren Trichlorethylen und Benzol, während bei Fluoranten so gut wie keine Ödeme auftraten.

Diese unter den definierten Bedingungen erzeugten reproduzierbaren Erytheme bzw. Ödeme wurden von einer Person anhand der von Draize beschriebenen Klassifizierung (s. Tabelle 2) in verschiedene Klassen eingeteilt.

Tabelle 4

Messung und Bewertung der erzeugten Ödeme (Einzelergeb. siehe Anhang 2)

Substanz	Anzahl	Einwirkzeit	vis.Bewertung	Cutimetermsg. (mm)	Cutimetermsg. (mm)
Trichlorethylen	10	1	0,85	4,64	6,81
"	10	4	0,85	4,71	6,40
Phenylethylen-oxid	10	1	2,2	5,18	9,57
"	10	4	2,9	4,64	11,17
Benzol	10	1	1,2	4,81	6,88
"	10	4	1,1	4,4	6,34
Fluoranthen	10	1	0	4,88	4,97
"	10	4	0	4,97	5,05

Konzentrationen der Substanzen siehe Tabelle 1

3.2. Erythemphotometrische Messungen

3.2.1. Kontrollmessungen an unbunten und bunten DIN-Farbtafeln

Zur Ermittlung der Leistungsgrenzen und der statistischen Daten des in Kapitel 2.6. beschriebenen Erythemphotometers wurden unbunte Farbkarten nach DIN 6164, Beiblatt 25 (unbunte Grautöne) und eine Meßreihe mit DIN-Farbkarten DIN 6164, Beiblatt 7 (Farbmuster für Farbunterschiede) gemessen. Als unbunte Farben gelten Weiß und Schwarz und ihre verschiedenen Abstufungen, weil sie vom Farbton her allen Wellenlängen des Spektrums gleichermaßen angehören und dabei die Sättigungsstufen 0 haben. Ihre einzige Unterscheidung liegt im Hellbezugswert, der für Weiß 100, für Schwarz 0 beträgt. Entsprechend hierzu wurden gemäß Beiblatt 7 verschiedene Rottöne vermessen.

Das System der DIN-Farbenkarten - ausgearbeitet von dem Fachnormenausschuß Farbe im Deutschen Normenausschuß - ist ein Mittel zur anschaulichen Kennzeichnung von Körperfarben, zur Ermittlung der drei Bestimmungsgrößen Farbton, Sättigungsstufe und Dunkelstufe. Die Ergebnisse der Messungen an diesen Farbtafeln sind in Anhang 3 zusammengefaßt und ausgewertet. Jede Farbkarte wurde 3 x vermessen. Jede Meßserie wurde 3 x, nämlich nach Inbetriebnahme des Gerätes, nach 20 Minuten Betriebszeit und nach 40 Minuten Betriebszeit durchgeführt, um die Schwankungsbreite des Gerätes während einer normalen laborüblichen Meßzeit zu ermitteln.

Bei den unbunten Farben lag die maximale Meßwertabweichung von den gegebenen Remissionswerten bei ca. 0,6 % (bezogen auf 100 % maximale Remission) bzw. bei 2,2 %, wenn die einzelnen Werte absolut gesetzt werden.

Bei Messung der verschiedenen Rottöne nach Farbmustertafel 7 wurde eine maximale Meßwertabweichung von ca. 0,4 % bezogen auf 100 % maximale Remission gefunden oder 1,8 %, wenn die einzelnen Werte absolut gesetzt werden.

Die Ergebnisse der unbunten Farbtafeln wurden mit den Ostwald'schen Maßzahlen (W. Ostwald, 1923), deren Berechnungsgrundlage in DIN 6164 erläutert wird, verglichen und hiervon die prozentuale Abweichung, wie oben angegeben, ermittelt. Dies zeigt, daß der durch das Gerät verursachte Fehler als erfreulich gering betrachtet und bei den weiteren Untersuchungen vernachlässigt werden kann.

3.2.2. Messungen an unbehandelten und behandelten Kaninchen

Die nach Draize subjektiv beurteilten Erytheme (s. 2.5.) wurden parallel zu dieser subjektiven Beurteilung am Erythemphotometer vermessen.

Jedes Erythem bzw. bei unbehandelten Kaninchen die rasierte Haut wurde 3 x vermessen. Die sich aus diesen Dreifachbestimmungen ergebenden Mittelwerte ließen sich zu Gruppen zusammenfassen, deren Mittelwerte sich signifikant voneinander unterscheiden. Diese Bildung von vier Gruppen mit voneinander signifikant unterschiedlichen Mittelwerten entspricht der Eingruppierung, die nach der subjektiven visuellen Beurteilung nach Draize vorgenommen wurde.

Die detaillierte Auswertung dieser Messungen ist in Anhang 4 zusammengefaßt dargestellt; die Mittelwerte mit Standardabweichungen und Vertrauensbereich sind in Tabelle 5 zusammengefaßt und in Abb. 1 graphisch dargestellt.

Tabelle 5

Statistische Auswertung der erythemphotometrischen Messungen

	ungerötet Note 0	Rötung Note 1	Rötung Note 2	Rötung Note 3
$\bar{x}$	47,5	42,3	37,6	27,8
S	1,697	1,623	0,955	1,434
V	0,18	0,35	0,20	0,31
n	112	28	31	28

S = Standardabweichung

V = Vertrauensbereich; er gibt mit der hier gewählten statistischen Sicherheit von 95 % die Streubreite des Mittelwertes an.

Die sich aus der subjektiven visuellen Beurteilung nach Draize ergebende Einteilung in Gruppen wurde als vorgegeben angenommen, für die im vorangegangenen gezeigte Einteilung in Meßgruppen. Durch diese Vorgabe hat sich hier eine statistische Betrachtung der Draize'schen Einteilung erübrigt.

In Abb. 2-4 sind die Remissionswerte vor und nach der Behandlung am jeweils selben Kaninchen gegenübergestellt. Die mit dem Erythemphotometer mögliche Unterscheidung von ungeröteter Haut bzw. Unterscheidungen in den verschiedenen Rötungsstufen ist hierbei gut erkennbar.

Zusätzlich wurden die Differenzen der Mittelwerte benachbarter Gruppen durch einen t-Test mit zweiseitiger Fragestellung (Sachs, 1978) statistisch überprüft. Die Differenzen können, wie in Tab. 6 dargestellt, mit großer statistischer Sicherheit als echt angesehen werden.

Tabelle 6

Signifikanzermittlung im t-Test, 2-seitige Fragestellung

Gruppenvergleich	Prüfgröße t	Freiheitsgrad	Tab.-Wert (t-Test)	Signifikanz (95%)
0/1	108,561	148	1,978	+
0/2	73,343	270	1,970	+
0/3	26,216	133	1,979	+
1/2	52,907	144	1,978	+
1/3	61,349	165	1,977	+
2/3	23,176	133	1,979	+

(Mittelwerte und Standardabweichungen)

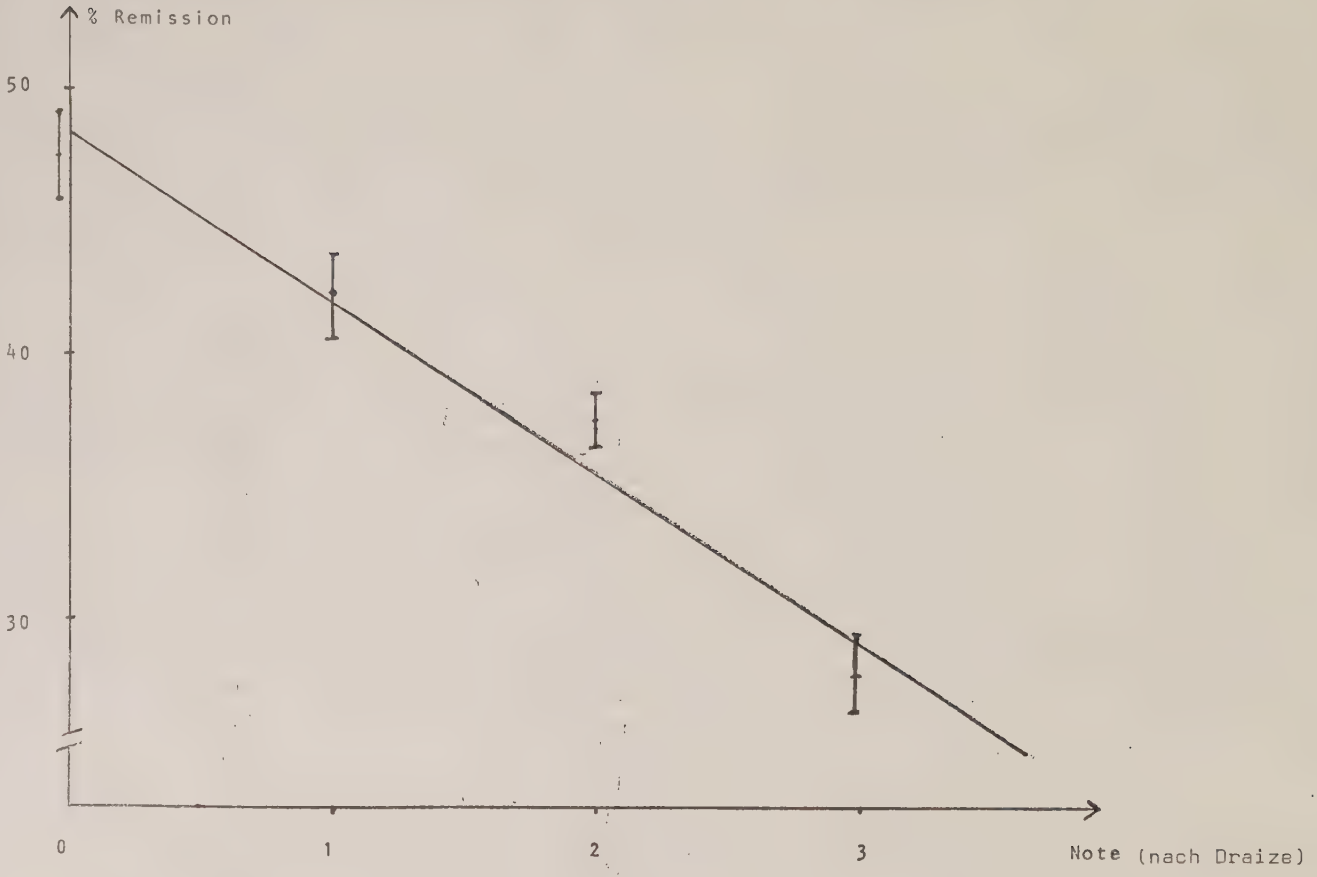


Abb. 2 Erythemphotometrische Messung
Vergleich gerötete Haut mit Ausgangswert am gleichen Kaninchen

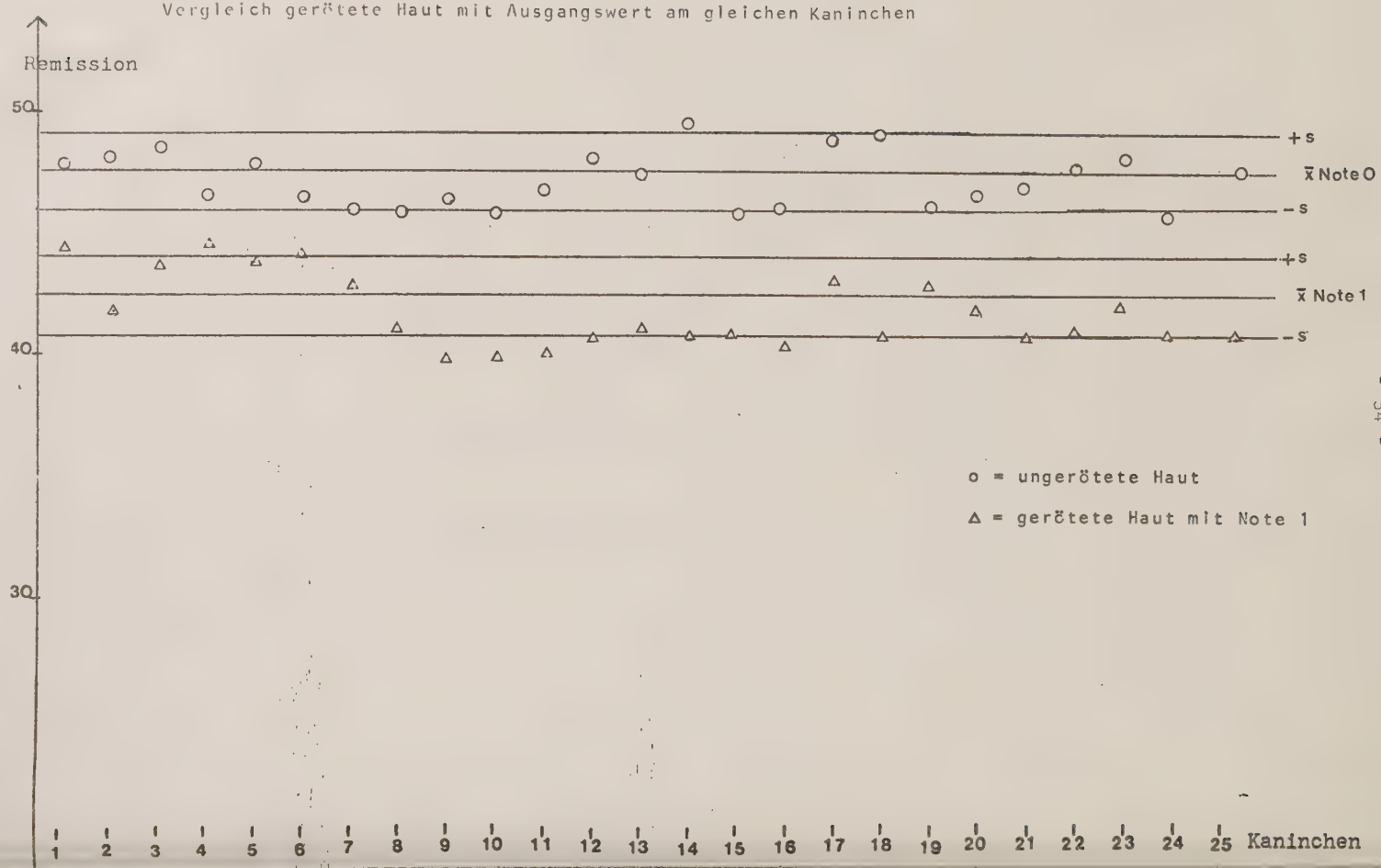


Abb. 3 Erythemphotometrische Messung

Vergleich gerötete Haut mit Ausgangswert am gleichen Kaninchen

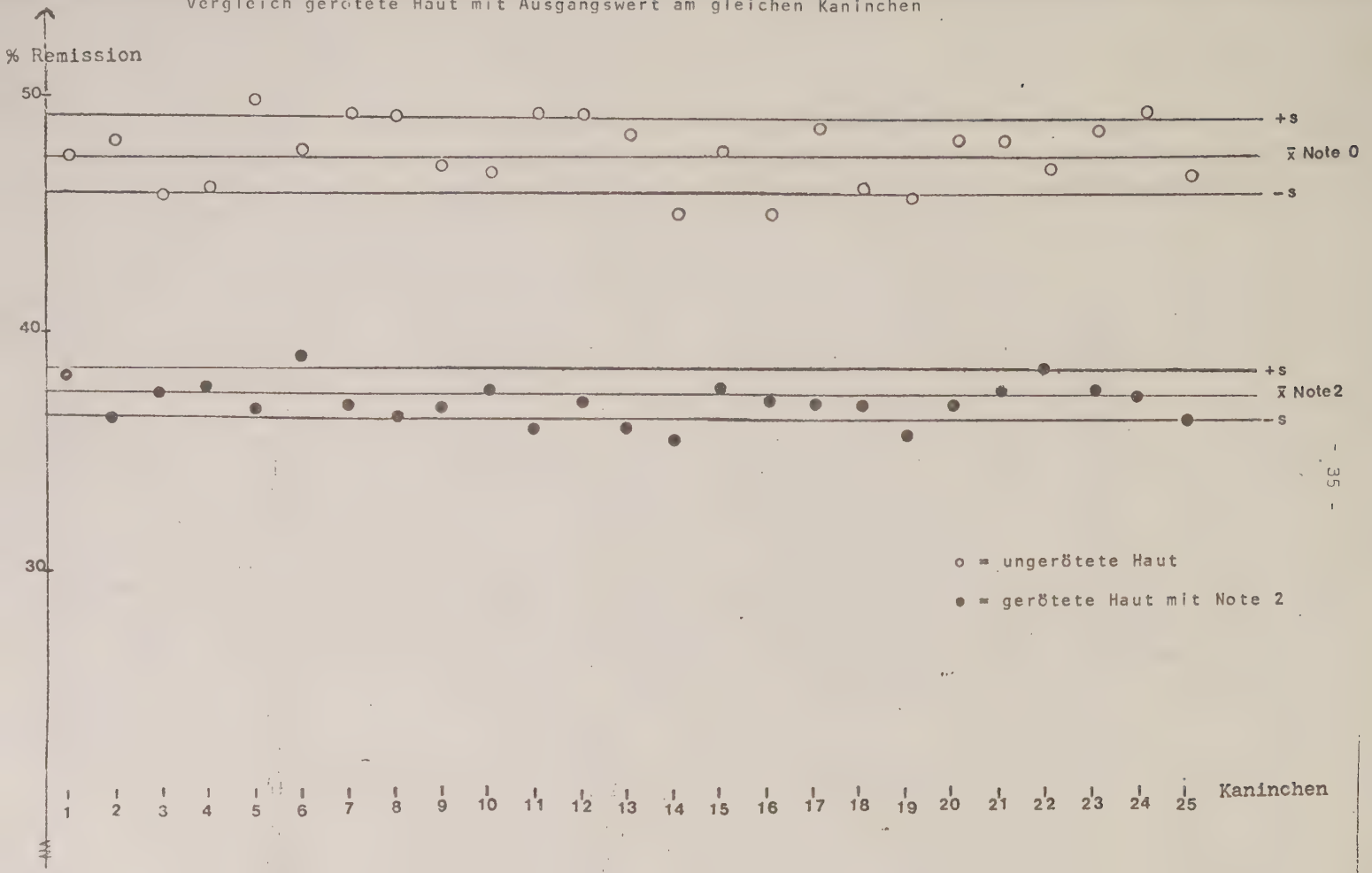
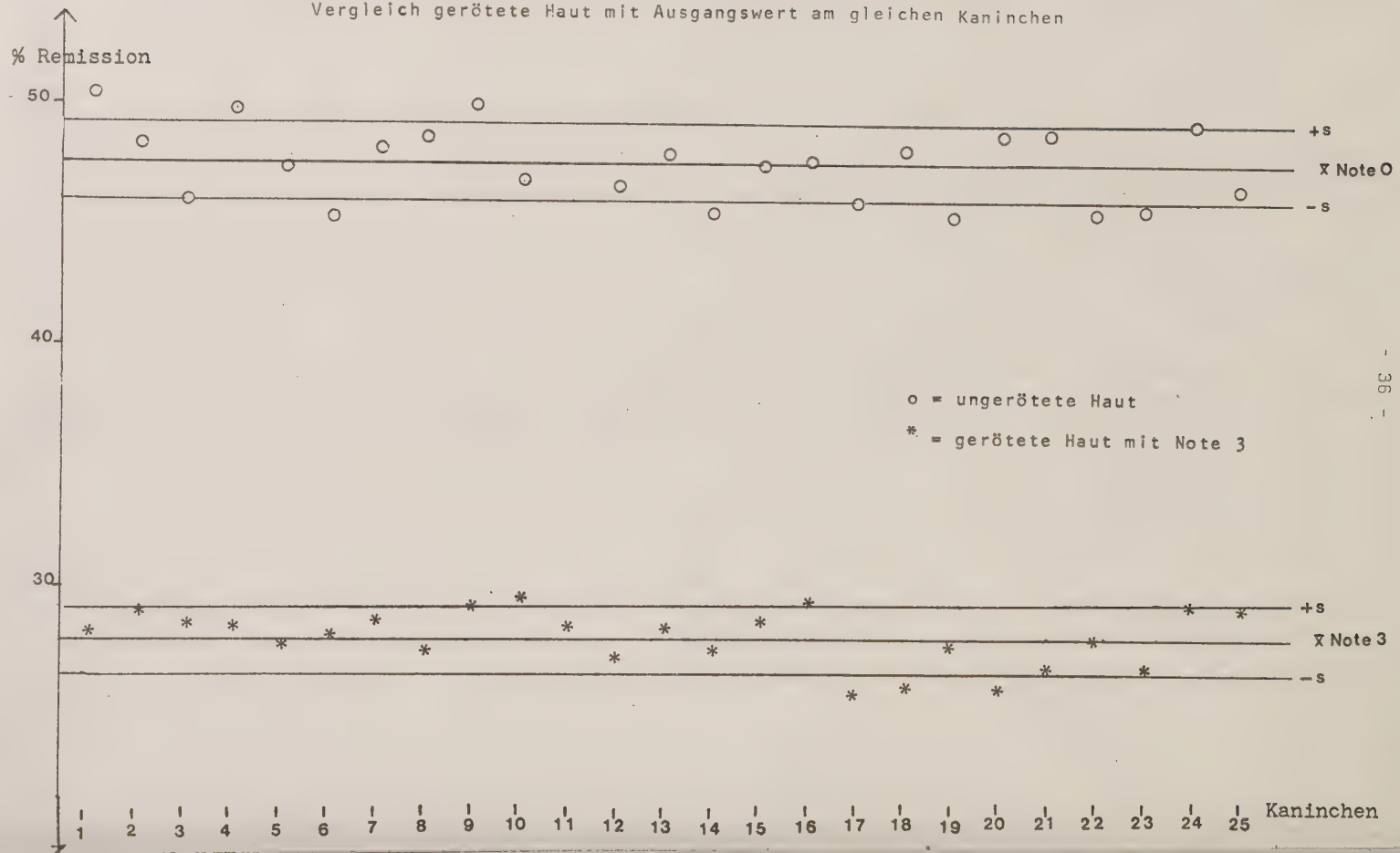


Abb. 4

Erythemphotometrische Messung

Vergleich gerötete Haut mit Ausgangswert am gleichen Kaninchen



3.3. Spektralphotometrische Messungen

Ziel der Untersuchungen mit dem in Kapitel 2.6.2. beschriebenen Spektralphotometer war zunächst die Bestimmung des Farbortes von unbehandelten Kaninchen, deren Haut am Vortage rasiert worden war. Als zweites war der Farbort der maximal zu erzielenden Rötung - entsprechend der Benotungsstufe 3 nach Draize - zu ermitteln. Der sich aus dem Unterschied der beiden Farborte ergebende Abstand sollte benutzt werden zur Definition der verschiedenen Rötungen, die von nahezu ungeröteter Haut bis zum Maximum reichen können.

Die Vorbehandlung der Kaninchen und die Erzeugung der Erytheme wurde wie in Kapitel 2.2. beschrieben vorgenommen.

Die Ergebnisse der Messungen an ungeröteter bzw. maximal geröteter Haut sind in Tabellen 7 bis 9 zusammengefaßt. Auf die Wiedergabe der sehr umfangreichen Einzelwerte wurde verzichtet.

Tabelle 7

Erläuterung der Abkürzungen

Kan	=	Kaninchen Nr.
X	=	X-Komponente des Normfarbwertes (s. DIN 5033, Blatt 4)
Y	=	Y-Komponente des Normfarbwertes
Z	=	Z-Komponente des Normfarbwertes
KX	=	Farbkoordinate
KY	=	Farbkoordinate
DRG	=	Farbabstand in der Rot- und Grünachse des Farbtafel
DGB	=	Farbabstand in der Gelb- und Blauachse der Farbtafel
DE	=	Gesamtfarbabstand zum Bariumsulfat als Weißstandard
DL	=	Helligkeitsabstand
DC	=	Farbartabstand

Ausgewertet wurde mit einem Rechenprogramm zur Ermittlung des Farbabstandes nach Friele-Mac-Adam-Chickering.

Tabelle 8-1 Ergebnisse der spektralphotometrischen Messungen mit RFC 3-Gerät

Messungen von Kaninchen mit ungeröteter Haut

Kan	X	Y	Z	KX	KY	DRG	DGB	DE	DL	DC
30	49.75	50.47	50.07	.3310	.3358	12.7	4.7	48.7	46.7	13.6
156	51.14	52.26	52.17	.3287	.3359	11.1	4.6	46.6	45.1	12.0
104	46.87	48.35	47.61	.3281	.3385	8.7	4.8	49.8	48.8	10.0
44	48.36	49.48	49.97	.3271	.3347	9.7	3.8	48.8	47.7	10.4
151	51.60	53.25	50.69	.3317	.3423	11.1	6.9	46.1	44.2	13.1
57	48.96	50.00	49.62	.3295	.3365	11.0	4.6	48.7	47.2	12.0
55	57.2	59.44	60.07	.3236	.3363	7.4	4.4	39.3	38.3	8.6
10	49.07	50.64	48.47	.3311	.3417	10.3	6.3	48.2	46.7	12.1
45	50.83	52.25	52.20	.3213	.3364	9.7	4.5	46.3	45.1	10.7
60	48.32	49.46	50.23	.3264	.3341	9.4	3.5	48.7	47.7	10.0

Tabelle 8-2

RFC-3-Messungen von Kaninchen mit ungeröteter Haut Fortsetzung Tab.8

Kan	X	Y	Z	KX	KY	DRG	DGB	DE	DL	DC
124	52.70	54.11	53.49	.3287	.3375	10.8	5.2	45.0	43.3	12.0
46	51.20	52.55	50.92	.3310	.3397	11.5	6.0	46.7	44.8	13.0

Tabelle 9-1

Messungen von Kaninchen mit maximal geröteter Haut

Kan	X	Y	Z	KX	KY	DRG	DGB	DE	DL	DC
27	34.36	31.58	29.29	.3608	.3315	25.2	5.2	69.2	64.3	25.7
90	32.37	31.57	30.41	.3431	.3346	14.8	4.0	66.2	64.4	25.7
38	38.77	36.42	35.87	.3490	.3279	23.1	4.0	64.1	59.7	23.5
84	37.74	35.31	33.01	.3558	.3329	24.7	5.5	65.8	60.8	25.3
88	39.55	39.02	38.90	.3366	.3321	14.9	3.6	59.4	57.4	15.3
90	36.04	34.43	35.24	.3409	.3256	17.8	2.5	64.2	61.6	18.0
124	37.83	34.98	33.33	.3564	.3295	26.0	4.9	66.6	61.1	26.4
45	30.50	28.57	25.50	.3606	.3378	20.8	5.6	70.7	67.3	21.6
60	32.67	29.76	32.58	.3438	.3132	20.7	.2	69.2	66.0	20.7
46	32.43	30.78	30.01	.3478	.3301	18.2	3.6	67.8	65.2	18.5

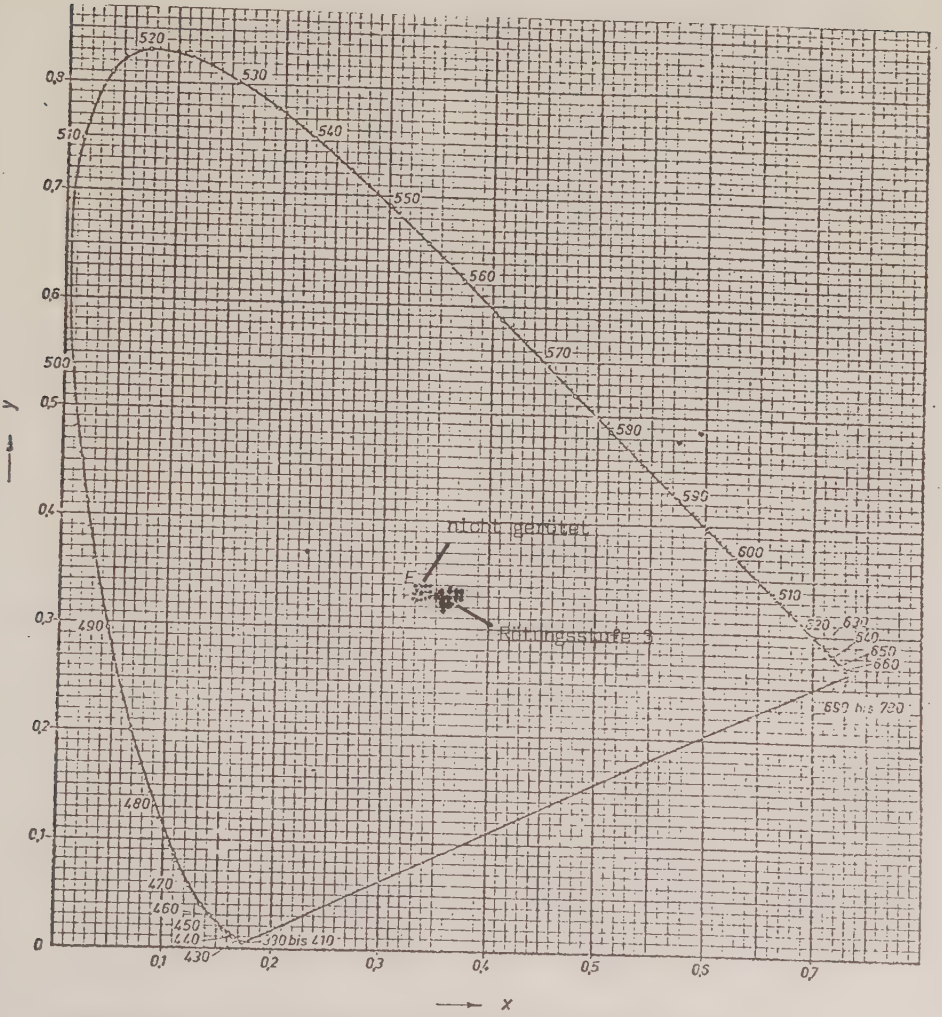
Tabelle 9-2
Messungen von Kaninchen mit maximal geröteter Haut

Fortsetzung Tab.9

Kan	X	Y	Z	KX	KY	DRG	DGB	DE	DL	DC
206	33.68	30.52	28.41	.3637	.3295	26.5	5.0	70.7	65.3	27.0
224	28.26	27.09	28.88	.3354	.3216	12.5	.8	69.8	68.7	12.5
226	34.25	32.82	32.86	.3427	.3284	17.1	3.0	65.6	63.3	17.3
207	31.87	30.62	31.64	.3385	.3252	14.7	1.8	67.0	65.4	14.8
201	25.63	23.31	22.57	.3584	.3259	19.0	2.9	74.8	72.2	19.2
204	34.98	31.47	29.90	.3630	.3266	28.0	4.6	70.4	64.4	28.3
205	30.22	27.27	24.61	.3680	.3322	24.9	5.2	73.0	68.4	25.4
225	34.53	31.26	29.77	.3613	.3270	26.7	4.4	70.1	64.6	27.0
206	31.88	29.28	25.12	.3694	.3393	25.2	6.7	71.5	66.6	26.1

Spektralphotometrische Messungen von geröteter und nicht geröteter Haut (als Beispiel)

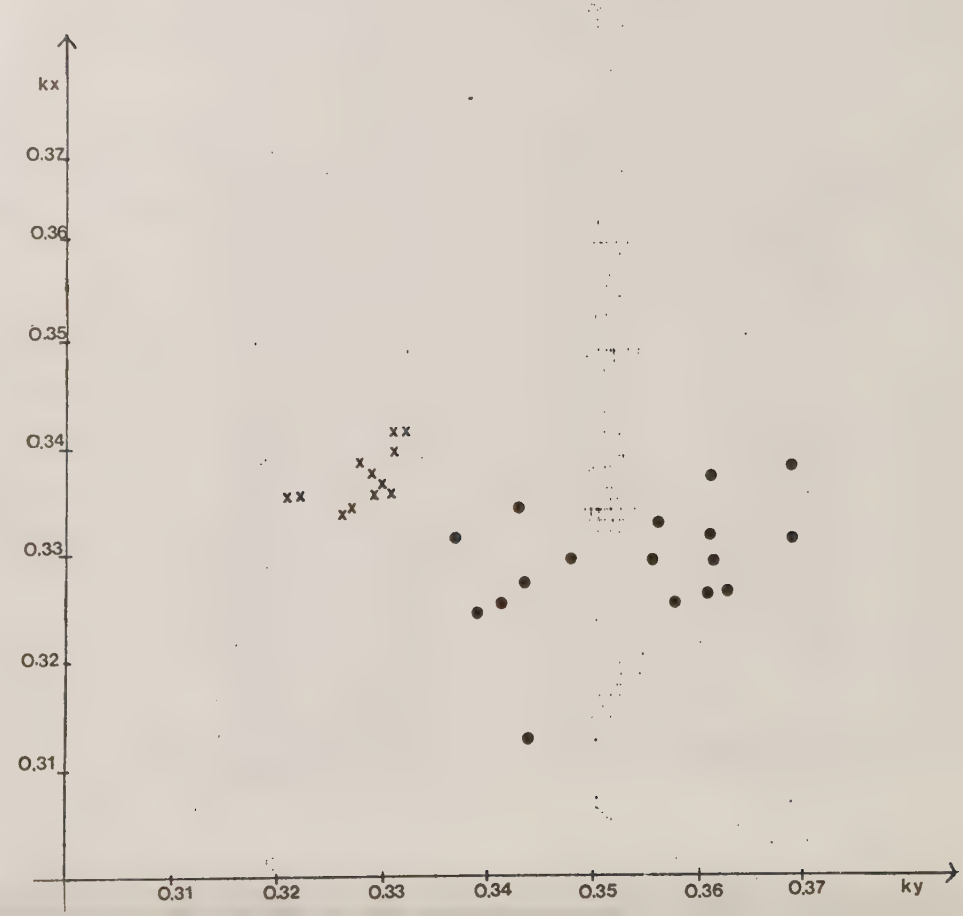
Abb. 5



Normfarbtafel nach DIN 5033 (Mittelpunktsvalenz E)

Abb. 6

Spektralphotometrische Messung
Ausschnitt aus CIE-Normfarbtafel



x = Meßwert für nicht gerötete Haut

● = Meßwert für gerötete Haut, Rötungsstufe 3

In Abb. 5 ist in der CIE-Normfarbtafel der Farbort der ungeröteten, unbehandelten Kaninchenhaut als Beispiel einem der sich aus Tab. 9 ergebenden Farborte der maximal geröteten Kaninchenhaut gegenübergestellt. Diese Farborte ergeben in der CIE-Normfarbtafel einen relativ scharfen Farbort. In Abb. 6 wird anhand eines Ausschnittes dieser CIE-Normfarbtafel jedoch gezeigt, daß der Unterschied zwischen den beiden Farborten in diesem Schema tatsächlich nur gering ist. Es ist speziell für die ungerötete Haut nicht sinnvoll, einen Schwerpunkt aus den einzelnen Meßpunkten zu definieren, anhand dessen sich ein Abstand zum Farbort der ungeröteten, unbehandelten Haut herstellen ließe.

Das angestrebte Ziel der eindeutigen Festlegung des Farbortes der maximal geröteten Haut und damit des Abstandes zur ungeröteten Haut als Maßstab für die Definition weiterer Rötungsstufen kann daher nicht erreicht werden.

3.4. Mathematischer Vergleich der verschiedenen Erythembewertungen

Der Vergleich der subjektiven visuellen Beurteilung mit den durch das Erythemphotometer erhaltenen Daten ist graphisch in Abb. 1 (S. 33) dargestellt. Hier sind die Remissionswerte des Erythemphotometers gegen die Benotung nach Draize aus der subjektiven visuellen Beurteilung einschließlich der zugehörigen Standardabweichung aufgetragen. Die dort erkennbar hohe Korrelation wird auch bei einer entsprechenden Korrelationsrechnung wiedergefunden, die einen Korrelationsgrad von 96,7 % ergibt und die in Abb. 1 dargestellte Gerade durch die Gleichung $Y = -6{,}38 \times X + 48{,}37$ beschreibt.

Die Richtigkeit der gefundenen Übereinstimmung wird auch durch eine partielle Auswertung der Remissionsmessungen mit dem RFC3 bestätigt. Wertet man hierbei nicht die Messungen durch Bestimmung des Farbortes aus, sondern beschränkt sich auf die bei 543 nm erhaltenen Remissionswerte im Vergleich zu den bei nahezu gleicher Wellenlänge (545 nm) erhaltenen Werte des Erythemphotometers, so kann, wie in Tab. 10 dargestellt, ebenfalls eine gute Übereinstimmung erzielt werden. Der Vergleich beschränkt sich auf die Draize-Werte 0

Parallele Messungen RFC3 - Erythemphotometer

Tabelle 10

Kan. Nr.	Vis. Beurteilung	erythem-photometr. Messung *)	RFC3 Mess. bei 543 nm
226	3	28.5	27.48
225	3	29.1	24,52
207	3	28.8	25.88
207	3	28.9	30.28
206	3	28.3	23.27
205	3	28.6	21.74
204	3	27.7	24.05
224	3	28.2	23.46
201	3	28.8	18.99
45	3	27.2	25.63
45	3	26.1	24.16
124	3	26.1	28.39
60	3	25.6	24.16
226	0	50.8	57.30
225	0	47.8	43.43
205	0	50.2	43.82
124	0	48.6	50.46
45	0	48.1	50.05
45	0	49.1	48.54

*) bei 545 nm

und 3, da mit diesen begonnen wurde, die Bestimmung des Farbortabstandes als geeignetete Methode zu prüfen - und nachdem bei diesem Maximalabstand bereits keine genügende Differenzierung erzielt wurde - auf Messungen mit Draize-Werten mit 1 und 2 verzichtet wurde.

Damit ist eine hohe Korrelation zwischen der subjektiven visuellen Beurteilung der Erytheme und deren Messung im Erythemphotometer gegeben. Bestimmten Bewertungsnoten können entsprechende Remissionsintensitäten zugeordnet werden. Die Möglichkeit, den Abstand zwischen unbehandelter rasierter Haut und dem maximal auftretenden Erythem zu normieren und = 100 % zu setzen, um damit die aufgetretenen Zwischenstufen quantifizierbarer zu machen, ist gegeben. Dies würde bedeuten, daß das maximal erzielte Erythem = 100 % gesetzt wird, die unbehandelte, rasierte = 0 % gesetzt würde, und die nach Draize definierte Wertungsstufe 1 (sehr leichtes Erythem, kaum sichtbar) als 25,6 % und die Stufe 2 (gut definiertes Erythem) als 48,8 % des maximal auftretenden Erythems bezeichnet würden. Die Noten 1, 2 und 3 nach Draize würden sich damit in bezug auf die Reflektion wie 1 : 2 : 4 verhalten.

3.5. Cutimetermessungen an Ödemen

Im Zusammenhang mit der bisher beschriebenen Fragestellung der objektiven Beurteilung von Hautirritationen war es naheliegend, neben objektiven reproduzierbaren Meßsystemen für Erytheme auch solche an Ödemen zu untersuchen. In der Literatur sind solche Messungen, z.B. an haarlosen Mäusen (Gloxhuber 1976) und Meerschweinchen (O. Schmidt 1970) beschrieben. Als Meßgerät hat sich hierbei ein sogenanntes Cutimeter bewährt, mit dem ähnlich dem Prinzip einer Schieblehre die Hautfaltendicke mit und ohne Ödem bestimmt wird (s. Kap. 2.7.). Im folgenden werden die Ergebnisse aus der Anwendung dieser Methode an Kaninchen beschrieben und die Übereinstimmung der mit dem Cutimeter erhaltenen Meßwerte mit der visuellen Beurteilung untersucht.

Die Ödeme werden durch Aufbringen von Ethylenoxyd, Trichlorethylen, Benzol und Fluoranten auf den 24 Stunden zuvor rasierten Kaninchenrücken ausgelöst. Die Einwirkzeiten betrugen 1 und 4 Stunden.

Die Ödeme wurden nach 2 Stunden, 24 Stunden, 48 Stunden, 72 Stunden und 7 Tagen sowohl visuell bewertet als auch mit dem Cutimeter vermessen.

Als Variable gehen in die Untersuchungen Ablese- bzw. Meßzeitpunkte, Einwirkzeit und Substanzart ein. Die Betrachtung der Tabelle 11 zeigt mit Hilfe der Varianzanalyse, daß eine Änderung der Ablesezeit eine signifikante Auswirkung auf das Meßergebnis hat, das gleiche gilt für die Verwendung einer anderen Substanz. Die Fragestellung, ob der Meßwert für die ungereizte Haut bzw. die gereizte Haut anders ist, wird ebenfalls positv beantwortet.

Außerdem ergab diese Varianzanalyse, daß eine Änderung der Einwirkzeit selbst wenig Einfluß auf die Meßwerte hat. Daraus ist zu schließen, daß bereits die kürzere Einwirkzeit (1h) den jeweils maximal möglichen Effekt auslöste.

Der Vergleich der erhaltenen visuellen Bewertung mit den Messungen der Hautfaltendicke ist im Anhang 2, Tabelle 1-16 aufgeführt. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse zeigt die Tabelle 4. Dabei ist nach dem in Kapitel 3.1. aufgeführten Draft IRLG Guidelines for Acute Test for Primary Skin Irritation, Testing Standards and Guidelines Workgroup, Interagency Regulatory Liaison Group, März 1981 vorgegangen worden. Die dort diskutierten Nachteile einer solchen Zusammenfassung gelten selbstverständlich auch für die

Tabelle 11

Ergebnisse der Varianzanalyse der cutimetrischen Messungen an Ödemen

Quelle der Variation	Quadrat-summe SS	Freiheits-grade DF	mittleres Quadrat	F.Wert	Signifikanz 95 %
Einwirkzeit	0.351	1	0.351	1.670	–
Ablesezeit	27.278	3	9.093	43.300	+
Substanz	345.063	3	115.021	547.714	+
Reizung	415.416	1	415.416	1978.17	+

Varianzanalyse nach Wilcoxon (Sachs, 1978)

Ödembetrachtungen. Insbesondere ist der Nachteil hervorzuheben, daß diese Betrachtungsweise über den gesamten Beobachtungszeitraum mittelt. Nach 72 Stunden hat sich jedoch - wie oben angeführt - der Zustand der ungereizten Haut im allgemeinen wieder eingestellt.

Die unterschiedliche Einwirkzeit der reizenden Substanzen von 1 bzw. 4 Stunden ergibt keinen signifikanten Unterschied. Dagegen zeigt sich beim Vergleich der vier zur Hautreizung eingesetzten Substanzen ein signifikanter Unterschied bezüglich der Stärke der ausgelösten Ödeme. Die stärksten Ödeme werden durch Phenylethylenoxid ausgelöst, schwächer in ihrer Wirkung waren Trichlorethylen und Benzol, während bei Fluoranten so gut wie keine Ödeme auftraten.

Zwischen der visuellen Bewertung nach Draize und den Messungen mit dem Cutimeter ergibt sich bei Zugrundelegung von 160 Messungen bzw. Bewertungen eine hohe Korrelation von 87,3 %, die sogar noch auf 91,9 % steigt, wenn man nicht allein vom Wert der gereizten Haut bei den Cutimetermessungen ausgeht, sondern die Differenz zwischen gereizter und ungereizter Haut als Meßgröße zugrundelegt. Zusätzlich wurden die mit dem Cutimeter erhaltenen Meßwerte anhand der zugehörigen visuellen Benotung nach Draize in die entsprechenden Gruppen eingeteilt, von diesen Benotungsgruppen die Mittelwerte einschließlich der Standardabweichungen berechnet und diese Mittelwerte anhand des t-Testes miteinander verglichen.

Die Ergebnisse des t-Testes, der in jedem Fall einen signifikanten Unterschied für die Mittelwerte der einzelnen Gruppen ergibt, sind in Tabelle 13 aufgeführt, die Berechnungen der Mittelwerte und Standardabweichungen der Differenzen in der folgenden Tabelle 12 zusammengefaßt.

Tabelle 12

Auswertung der Cutimetermessungen als Differenz der Hautfaltendicke (in mm)
gereizte - ungereizte Haut

	Ödem Note 0	Ödem Note 1	Ödem Note 2	Ödem Note 3	Ödem Note 4
$\bar{X}$	0,209	1,7604	3,843	5,9231	9,700
SD	0,489	0,838	0,847	1,937	0,570

Es konnte anhand dieser Versuche eine hochsignifikante Übereinstimmung zwischen der visuellen Beurteilung und den Cutimetermeßwerten festgestellt werden. Anhand der Cutimetermessungen konnten die Bewertungsstufen nach Draize gut charakterisiert werden.

Tabelle 13

t - Test

Vergleich der Ödemgruppen auf signifikante Unterschiede mit dem zweiseitigen t-Test

Vergleich Gruppe	Prüfgröße t	FG	Tab-Wert t-Test	Signif. 95 %
0/1	11.661	85.	1.988	+
0/2	23.016	50.	2.009	+
0/3	10.553	12.	2.179	+
0/4	36.018	5.	2.571	+
1/2	11.335	74.	1.992	+
1/3	7.575	13.	2.160	+
1/4	28.381	7.	2.365	+
2/3	3.741	14.	2.145	+
2/4	20.032	8.	2.306	+
3/4	6.350	17.	2.110	+

4. Diskussion

Die Ergebnisse zeigen, daß Messungen am Erythemphotometer eine mit der bisher praktizierten visuellen subjektiven Beurteilung gut korrelierende Methode zur Erythembeurteilung sind. Das gleiche gilt für Cutimetermessungen an Ödemen. Als ungeeignet zur Erythembewertung hingegen erwiesen sich Bestimmungen des Farbortes mit einem Spektralfarbmeßgerät. Warum diese an sich genauere Methode für das vorliegende Problem und worin die Grenzen bzw. mögliche Fehlerquellen der anderen positiv beurteilten Methoden liegen, sei im folgenden - auch im Vergleich zu anderen bereits bekannten Methoden - diskutiert.

Verantwortlich hierfür dürften zwei prinzipiell unterschiedliche Ursachen sein:

4.1. Diskussion der Methoden

Das benutzte Farbmeßgerät ist ursprünglich für die Messung ebener textiler Oberflächen entwikkelt worden. Zum einen konnte mit den zu messenden Kaninchen die Bedingung, die Meßfläche lichtdicht von der Umgebung abzuschließen, nicht immer mit Sicherheit erfüllt werden, zum anderen führte gerade dieses Bemühen dazu, daß - da aus

diesem Grunde nicht berührungsfrei gemessen werden konnte - das Erythem, gemäß seiner Definition - durch den ausgeübten Druck verändert wurde. Außerdem wurden irreversible Veränderngen des Erythems dadurch hervorgerufen, daß durch erhöhten Druck bei diesem Vorgang einige Kapillargefäße zerstört wurden und so Blut in die oberen Hautschichten gelangen konnte. Die derart verursachte Verfälschung der Meßwerte hatte eine weitere Verschiebung des Farbortes zur Folge. Die beschriebenen Schwierigkeiten wurden noch erhöht durch die lange Meßzeit von über 60 Sek. je Versuchstier, die notwendig war, um den Bereich von 400-700 nm mit Hilfe von 24 Filterstufen vermessen zu können.

Neben den oben beschriebenen technischen Mängeln, die zum größten Teil durch allerdings aufwendige und im Rahmen dieser Arbeit nicht realisierbare Umbauarbeiten zu beeinflussen wären, zeigen sich in Abb. 5 und 6 die prinzipiellen Mängel des angestrebten Verfahrens. Insbesondere bei der maximal geröteten Haut zeigt die hohe Empfindlichkeit des angewandten Meßverfahrens eine Schwankungsbreite innerhalb des roten Farbsektors, die mit dem menschlichen Auge kaum wahrzunehmen und für die Beurteilung des Erythems auch ohne Bedeutung ist. Leichte Verschiebungen des

Farbortes machen eine sinnvolle Abstandslinie zum kaum weniger streuenden Farbort der ungeröteten, unbehandelten Haut als Maßskala für verschiedene Rottöne sinnlos.

Eine weitere Fehlerquelle kann durch die Rasur oder eine andere Methode zur Enthaarung hervorgerufen werden, durch die die Reaktionen der Haut beeinflußt (Tabachnik et al 1973) und die Streuung der Befunde vergrößert werden.

Es ist bekannt, daß die Reaktion der Kaninchenhaut einer erheblichen Ortabhängigkeit unterliegt (Vinegar 1978). Da dieser Parameter in den beschriebenen Versuchen stets konstant gehalten wurde, können unsere Befunde hierdurch nicht verfälscht worden sein. Es ist jedoch nicht auszuschließen, daß verschiedene Stoffe an unterschiedlichen Arealen ihre Maximalwirkung ausüben; hierüber liegen jedoch noch keine Erkenntnisse vor.

Eine erhebliche Fehlermöglichkeit besteht in der Aufbringung bzw. Fixierung der Testsubstanzen (Rokstad 1946).

Bei den hier beschriebenen Versuchen wurde die mit der Testsubstanz behandelte Stelle luftdicht abgeschlossen (s. Kapitel 2.2).

Diese Oklusionsbedingungen verändern die Hautrespiration und -perspiration, was wiederum zu erhöhter Aufnahme der applizierten Substanz und letztlich im Vergleich zu Praxisbedingungen zu einer erhöhten Reizung der Haut führen kann (Grasso et al 1972). Außerdem ist zu berücksichtigen, daß allein durch den Druck des Elastikverbandes die Testsubstanz an den Rand des Leinenläppchens gedrückt werden kann und durch diese örtlichen Dosisveränderungen punktuell Überreaktionen ausgelöst werden könnten.

4.2 Diskussion der Befunde

In dieser Arbeit wurde die bisher durchgeführte subjektive Bewertung von Hautreizungen mit objektiven Meßmethoden verglichen. Es wurden deshalb einander gegenüber gestellt:

- die subjektive Bewertung des Erythems;
- die Messung der Intensität des remittierten Lichtes einer definierten Wellenlänge mit einem Erythemphotometer;
- die Bestimmung des Farbortes mit einem Spektralphotometer.

Das Hauptproblem einer subjektiven visuellen Beurteilung - nämlich die durch das Testpanel verursachte Streuung der Meßwerte - ist hier nicht aufgetreten, da aus organisatorischen Gründen nur jeweils ein qualifizierter Beurteiler zur Verfügung stand. Es kann erwartet werden, daß - wenn diese Problematik mit in die Untersuchungen einbezogen würde - sich weitere Vorteile der hier entwickelten objektiven Meßmethoden zeigen würden.

4.3. Diskussion anderer Untersuchungen

Neben den in der vorliegenden Arbeit diskutierten Meßmethoden mit Erythemphotometer und Farbspektralmeßgerät für Erytheme bzw. Cutimetermessungen für Ödeme sind verständlicherweise zahlreiche andere Methoden und Verfahren zur Bewertung von Erythemen und Ödemen erprobt bzw. entwickelt worden, von denen eine Auswahl der wichtigsten im folgenden diskutiert wird.

Ausgehend von der Annahme, daß durch eine Hautirritation der oberflächliche pH-Wert der Haut verändert wird, wird die Messung des pH-Wertes zum Kriterium der Hautirritation gemacht (Tronnier 1968).

Von der Vorstellung, daß durch eine Hautirritation die Hautoberflächentemperatur erhöht wird, gehen andere Verfahren aus. Hierbei wird entweder mit Hilfe von Flüssigkristallen, einer Thermoelektrode (Golenhofen et al 1963) oder mit Infrarotfilmaufnahmen (Miller 1977) versucht, die Veränderung der Hautoberflächentemperatur zu erfassen.

Durch Messung der Veränderung der elektrischen Leitfähigkeit der Hautoberfläche wird versucht, die Veränderung des Wassergehaltes in den oberen Hautschichten zu erfassen, was wiederum als Maß für die Größe der Hautirritation herangezogen werden soll (Campbell et al 1977, Tronnier 1968).

Als Maß für die Schwere einer Hautirritation kann auch die Anzahl der Erythrozyten in den Mikrokapillaren angesehen werden. Dies macht sich ein mit dem Laserdopplereffekt arbeitendes Verfahren zunutze (Holloway et al 1977, Riva et al 1972).

Zwei unterschiedliche Verfahren setzen radiomarkierte Isotopen bei der Bewertung der Hautirritation ein. Im ersten Verfahren wird Jod-131 dem Blut von Meerschweinchen zugesetzt, um anhand dieser Markierung nach Abtötung der Tiere die erhöhte Blutkonzentration in den entsprechenden Hautschichten zu bestimmen (Chkova et al 1977). Wesentlich stärkere Verbreitung unter den mit radioaktiven Substanzen arbeitenden Verfahren hat die sog. "Xenon-131-Wash-out Methode" gefunden (Kristensen et al 1977). Dieser nicht invasieven Methode wird unter den hier zitierten Verfahren im allgemeinen der Vorzug gegeben (Vickers 1979).

All den hier diskutierten Verfahren ist jedoch eigen, daß es sich um indirekte Methoden handelt, d.h. es wird irgendein Phänomen als mit der eigentlichen Hautirritationn korrelierend zugrunde gelegt und anhand der Messung dieses Phänomens wiederum auf die Schwere der Hautirritation geschlossen. Abgesehen davon, daß ein solches indirektes Verfahren erhebliche prinzipielle Mängel haben muß, ist auch eine klare Unterscheidung z.B. zwischen Erythem und Ödem in den meisten dieser Verfahren nicht möglich.

Aus diesem Grund und den diskutierten eigenen Untersuchungen kann gefolgert werden, daß Messungen mit dem Erythemphotometer zu wertenden Beurteilung von Erythemen und Messungen mit dem Cutimeter zur Beurteilung von Ödemen geeignetere Methoden sind.

5. Zusammenfassung

Verschiedene Reagenzien werden auf ihre Eignung zur Erzeugung reproduzierbarer Hautirritationen geprüft. Als besonders geeignet erwies sich Laurylpyridiumchlorid zur Erythemerzeugung und Phenylethylenoxid zur Ödemauslösung. Die Korrelation zwischen der subjektiven visuellen Beurteilung und zwei Meßmöglichkeiten von auf rasierten Kaninchenrücken erzeugten Erythemen wird beschrieben. Die Charakterisierung der Erytheme durch Bestimmung der Farborte mit Hilfe eines Spektralfarbmeßgerätes ergibt keine für die Praxis aussagefähigen Ergebnisse.

Die bei 455 nm im Erythemphotometer bzw. bei 453 nm im Farbspektralmeßgerät gemessenen Remissionsintensitäten korrelieren in hohem Maße mit der subjektiven visuellen Beurteilung. Die Möglichkeit einer Normierung der Remissionswerte wird diskutiert.

Der Vergleich der subjektiven visuellen Beurteilung von Ödemen mit Messung der entsprechenden Hautfaltendicke mit Hilfe eines Cutimeters ergibt eine hohe Korrelation.

Die in der vorliegenden Arbeit als geeignet bezeichneten Meßmethoden Erythemphotometer bzw. Cutimeter sind direkte, unmittelbar arbeitende Verfahren, bei denen ausschließlich das betrachtete Erythem bzw. Ödem gemessen wird.

6. Literaturverzeichnis

Baudach, H. und Schreiber, H.,
Zur Kenntnis des zeitlichen Ablaufs der UV-Reaktion bei Mensch und Kaninchen.
Strahlenther. 111, 377-391 (1960)

Berger, A.,
in Bayer Farben Revue,
Sonderheft 7, 48-54 (1966)

Brown, V.K.H.,
A comparison of predictive irritation tests with surfactants on human and animal skin.
J Soc. Cosmet. Chem. 22, 411-420 (1971)

Campbell, S.D., Kraning, K.K., Schibli, E.G. und Mommi, S.D.,
Hydration characteristics and electrical resistivity of stratum corneum using a non invasive four point micro electrode method.
J. Invest. Dermatol. 69, 290-298 (1977)

Chkova, J. und Waitzova, D.,
Die Ermittlung der intradermalen und dermalen Reizwirkung von Arzneistoffen mit Hilfe radioaktiver Verbindungen.
Zbl. Pharm. 116, 3-12 (1977)

Dahl, M.V. and Trancik, R.Y.,
Sodium lauryl sulfate irritant patch tests, Degree of inflammation at various times.
Contact Dermatitis, 3, 263-269 (1977)

Draize, Y.H., Woodard, G., und Calvery, H.O.,
Methods for the study of irritation and toxicity of substances applied topically to the skin and mucous membranes.
J. Parmacol. Exptl. Therap. 82, 377-390 (1944)

Draize, Y.H.,
Appraisal of the safety of chemicals in foods, drugs and cosmetics.
Ass. of Food and Drugs Officials of the US, Topeka, Kansas 46-59 (1965)

Federal Register, Vol. 38, No. 187
8 150041 Thursday Sep. 27, 1973
Rules and Regulations

Finkelstein, P., Laden, K. und Miechowsky, W.,
New methods for evaluating cosmetic irritancy.
J. Invest. Dermatol. 40, 11-14 (1963)

Frank, L., Rapp, Y. und Bergmann, L.V.,
An instrument for the objective measurement of erythema.
J. Invest. Dermatol. 38, 21-24 (1962)

Gloxhuber, C.,
Prüfung von Sonnenbadepräparaten an haarlosen Mäusen.
J. Soc. Cosmet. Chem. 27, 399-409 (1976)

Gloxhuber, C.,
A new inflammation model.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 26, 43-45 (1976)

Golenhofen, K., Hensel, H., und Hildebrandt, G.,
Durchblutungsmessung mit Wärmeleit-elementen in Forschung und Klinik.
G. Thieme-Verlag, Stuttgart (1963)

Grasso, P. and Landsdown, A.B.G.,
Methods of measuring and factors effecting percutaneous absorption.
J. Soc. Cosmet. Chem. 23, 481-521 (1972)

Holloway, G.A. und Watkins, D.W.,
Laser-Doppler measurements of cutaneus blood flow.
J. Invest Dermatol. 69, 306-316 (1977)

Hopf, G.,
Empfehlungen zur Hautverträglichkeitsprüfung von Körperpflegemitteln.
Fette, Seifen, Anstrichmittel 73, 467-469 (1971)

Kästner, W.,
Zur Speziesabhängigkeit der Hautverträglichkeit von Kosmetikgrundstoffen.
J. Soc. Cosmet. Chem. 28, 741-745 (1977)

Kölmel, K.,
Ein neues Gerät zur berührungsfreien Erythemmessung.
Ärztl. Kosmetologie 6, 135-139 (1976)

Kristensen, J.K. und Wadskow, S.J.,
Studies on 133-Xe wash out from human skin.
J. Invest. Dermatol. 68, 196-201 (1977)

Landsdown, A.B.G.,
Animal models for the study of skin irritants.
Curr. Probl. Dermatol. 7, 26-38 (1978)

Levenstein, I.,
The need for rabbit skin studies in evaluating cosmetic safety.
J. Soc. Cosmet. Chem. 15, 377-384 (1964)

Mathias, C.G.T. und Maibach, H.I.,
Dermatotoxicolgy Monographs I.,
Cutaneus Irritation: Factors influencing the response to irritants.
Clinical Toxicology 13, 333-346 (1978)

Magnusson, B. und Hersle, K.,
Patch test methods II, Regional variations of patch test responses,
Acta Dermatol. Venereol., 45, 257-265 (1965)

Magnusson, B. und Hellgren, L.,
Skin irritation and adhesive characteristics of some different adhesive tapes.
Acta Dermatol. Venereol. Stockh. 42, 463-472 (1962)

Marzulli, F.N. und Maibach, H.I.,
The rabbit as a model for evaluating skin irritants: A comparison of results obtained on animals and man using repeated skin exposures.
Fd. Cosmet. Toxicol. 13, 533-540 (1975)

Miller, D.L. und Wildnauer, H.
Thermo-analytical probes for the analysis of physical properties of stratum corneum.
J. Invest. Dermatol 69, 287-292 (1977)

National Academy of Sciences,
Committee for the Review of NAS Publication 1138,
Principles and Procedures for Evaluating the Toxicity of Household Substances, Washington, 1977

OECD Short Term and Long Term Toxicology Groups
Dec. 31, 1979

Phillips, Lievellyn, II., Steinberg, Marshall, Maibach, Howard, I., und Akers, W.A.,
A comparison of rabbit and human skin response to certain irritants.
Toxicology and applied Pharmacology 21, 369-382 (1972)

Prottey, C. und Ferguson,T.,
Factors which determine the skin irritation potential of soaps and detergents.
J. Soc. Cosmet. Chem. 26, 29-46 (1975)

Riva, C. Ross, B. und Benedek, C.B.,
Lase-Doppler measurements of blood flow in capillary tubes and retinal arteries.
J. Invest. Ophtalmol. 11, 936-942 (1972)

Rokstad, I.,
Skin reactions caused by fractions of oil of turpentine and hexanitrodiphenyl-alanin. Experimental investigations by means of the adhesion chamber method.
Acta Dermatol. Venereol. Stockh. 26 suppl. 15, (1946)

Roudabush, R.L., Terhaar, C.J., Fasset, D.W., und Dzinba, S.P.,
Comparative acute effects of some chemicals on the skin of rabbits and guinea pigs.
Toxicology and applied Pharmacology 7, 559-565 (1965)

Rytter, M., Barth, J. und Hanstein, U.
Zur Vergleichbarkeit der Haut-reagibilität bei Mensch und Tier.
Dermatol. Monatsschr. 165, 351-358 (1979)

Sachs, L.,
Angewandte Statistik,
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1978)

Schmid, O.,
Tierexperimentelle Untersuchungen zur hautverträglichkeit.
J. Soc. Cosmet. Chem. 21, 835-843 (1970)

Tabachnik, J. und La Bache, J.H.,
Increased epidermal desoxyribonuclease activity in ß-irradiated Guinea pig skin. Arch. Dermatol. Forsch. 247, 65-69 (1973)

Tronnier, H.,
Über Meßergebnisse und Meßmöglichkeiten an der Haut.
Fette, Seifen, Anstrichmitttel 70, 30-35 (1968)

Tronnier, H.,
Methodische und apparative Gesichtspunkte zur Messung der menschlichen Hautfarbe.
Strahlenther. 104, 146-155 (1957)

Vickers, C.F.H.,
Skin irritancy testing of toiletries and cosmetic on novel human models.
J. of Cosmet. Science 1, 363-366 (1979)

Vinegar, M.B.,
Regional variation in primary skin irritation an corrosivity potentials in rabbits.
Toxicology and applied Pharmacology 49, 63-69 (1979)

WHO Publication:
Environmental Health Criteria 6
Principles and Methods for Evaluating the Toxicity of Chemicals, Part I
Geneva 1978

Prüfung der akuten Reizwirkung an der Kaninchenhaut

Blatt 2

Tier Nr.	Substanz	Einwirkzeit	Befund nach																Spez. Befunde
			2 h		24 h		2 Tg		3 Tg		4 Tg		5 Tg		6 Tg		7 Tg		
			E[+]	Oe[-]	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	
49	Lauryl-pyridium-chlorid 10%	4 h	1	0	1	0	1	0	1	0	2	0	2-3	0	2	0	1	0	
39	"	4 h	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	
52	"	4 h	0	0	1	0	1	0	1	0	2	0	2	0	1	0	1	0	
45	"	4 h	1	0	1	0	1	0	2	0	3	0	3	0	3	0	2	0	
60	"	4 h	0	0	0	0	0	0	1	0	3	0	3	0	3	0	2	0	
113	"	4 h	1	0	1	0	2	0	2	0	2	0	2	0	2	0	1	0	

Anhang 1

Prüfung der akuten Reizwirkung an der Kaninchenhaut

Blatt 3

Tier Nr.	Substanz	Einwirkzeit	Befund nach																Spez. Befunde
			2 h		24 h		2 Tg		3 Tg		4 Tg		5 Tg		6 Tg		7 Tg		
			E[+]	Oe[-]	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	
121	Lauryl-pyridium-chlorid 10%	4 h	1	0	1	0	1	0	1	0	2	0	2-3	0	2	0	2	0	
124	"	4 h	1	0	1	0	2	0	2	0	3	0	3	0	1	0	1	0	
129	"	4 h	0	0	0	0	1	0	1	0	2	0	2-3	0	2	0	2	0	
131	"	4 h	1	0	1	0	1	0	2	0	3	0	3	0	2	0	2	0	

Anhang 1

Prüfung der akuten Reizwirkung an der Kaninchenhaut

Blatt 4

Tier Nr.	Substanz	Einwirkzeit	Befund nach																Spez. Befunde
			2 h		24 h		2 Tg		3 Tg		4 Tg		5 Tg		6 Tg		7 Tg		
			E[+]	Oe[-]	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	
59	Lauryl-pyridium-chlorid 10%	4 h	1	0	1-2	0	2	0					3	0	2-3	0	2	0	
271	"	4 h	1	0	1-2	0	2-3	0					3	0	3	0	3	0	
272	"	4 h	1-2	0	1-2	0	-	-					-	-	-	-	-	-	
273	"	4 h	1-2	0	2	0	3	0					3	0	3	0	2-3	0	
275	"	4 h	1	0	2	0	2	0					2	0	2	0	2	0	

Anhang 1

Prüfung der akuten Reizwirkung an der Kaninchenhaut

Blatt 5

Tier Nr.	Substanz	Einwirkzeit	Befund nach																Spez. Befunde
			2 h		24 h		2 Tg		3 Tg		4 Tg		5 Tg		6 Tg		7 Tg		
			E+)	Oe-)	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	
84	Lauryl-pyridium-chlorid 10%	4 h	1	0	1	0	1	0	1	0	2	0	3	0	2	0	2	0	
88	"	4 h	2	0	2	0	2	0	3	0	3	0	3	0	3	0	2	0	
89	"	4 h	2	0	2	0	2	0	3	0	3	0	2	0	2	0	1	0	
90	"	4 h	2	0	2	0	2	0	2	0	2	0	3	0	3	0	2	0	

Anhang 1

Prüfung der akuten Reizwirkung an der Kaninchenhaut

Blatt 6

Tier Nr.	Substanz	Einwirkzeit	Befund nach																Spez. Befunde
			2 h		24 h		2 Tg		3 Tg		4 Tg		5 Tg		6 Tg		7 Tg		
			E[+]	Oe[-]	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	
27	Laurylpyridiumchlorid 10%	4 h	0	0	1	0	1	0	2	0	2	0	3	0	3	0	2	0	
28	"	4 h	1	0	1	0	1	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
29	"	4 h	1	0	1	0	1	0	1	0	2	0	2	0	2	0	1	0	
32	"	4 h	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	2	0	1	0	1	0	
37	"	4 h	1-2	0	2	0	2	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
38	"	4 h	1	0	1	0	1	0	2	0	2	0	3	0	3	0	2	0	

Anhang 1

Prüfung der akuten Reizwirkung an der Kaninchenhaut

Blatt 7

Tier Nr.	Substanz	Einwirkzeit	Befund nach																Spez. Befunde
			2 h		24 h		2 Tg		3 Tg		4 Tg		5 Tg		6 Tg		7 Tg		
			E[+]	Oe[-]	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	
68	Lauryl-pyridium-chlorid15%	4 h	1	0	1	0	1	0	2	0	2	0	3	0	2	0	1	0	
70	"	4 h	1	0	1	0	1	0	1	0	2	0	3	0	3	0	2	0	
41	"	4 h	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	2	0	1	0	1	0	

Anhang 1

Prüfung der akuten Reizwirkung an der Kaninchenhaut

Blatt 8

Tier Nr.	Substanz	Einwirkzeit	Befund nach																Spez. Befunde
			2 h		24 h		2 Tg		3 Tg		4 Tg		5 Tg		6 Tg		7 Tg		
			E[+]	Oe[-]	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	
200	Lauryl-pyridium-chlorid 15%	5 h	1	0	1	0	1	0	2	0	2	0	2-3	0	2	0	1	0	
201	"	5 h	1	0	2	0	2	0	2	0	3	0	3	0	3	0	2	0	
204	"	5 h	1	0	2	0	2	0	2	0	3	0	3	0	2	0	2	0	

Anhang 1

Prüfung der akuten Reizwirkung an der Kaninchenhaut

Blatt 9

Tier Nr.	Substanz	Einwirkzeit	Befund nach																Spez. Befunde
			2 h		24 h		2 Tg		3 Tg		4 Tg		5 Tg		6 Tg		7 Tg		
			E[+]	Oe[-]	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	
206	Lauryl-pyridium-chlorid 15%	5 h	1	0	1	0	2	0	2	0	2	0	2-3	0	2	0	1	0	
226	s. o.	5 h	1	0	2	0	2	0	2-3	0	3	0	3	0	3	0	2	0	
225	s. o.	5 h	1	0	1	0	2	0	2-3	0	2-3	0	3	0	3	0	2	0	
224	s. o.	5 h	1	0	1	0	2	0	2	0	2	0	3	0	2	0	2	0	
207	s. o.	5 h	1	0	1	0	2	0	2	0	2-3	0	2	0	2	0	1	0	
205	s. o.	5 h	1	0	1	0	1		2	0	2-3	0	3	0	2	0	2	0	

Anhang 1

Prüfung der akuten Reizwirkung an der Kaninchenhaut

Blatt 10

Tier Nr.	Substanz	Einwirkzeit	Befund nach																Spez. Befunde
			2 h		24 h		2 Tg		3 Tg		4 Tg		5 Tg		6 Tg		7 Tg		
			E[+]	Oe[-]	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	
24	Laurylpyridiumchlorid 15%	4 h	1	0	1	0	1	0	1	0	2	0	2	0	2	0	1	0	
65	s. o.	4 h	1	0	1	0	1	0	1	0	2	0	1	0	1	0	1	0	
109	s. o.	4 h	1	0	2	0	2	0	2-3	0	3	0	3	0	2	0	1	0	
31	s. o.	4 h	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	2	0	2	0	1	0	
71	s. o.	4 h	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	2	0	1	0	1	0	
104	s. o.	4 h	1	0	1	0	1	0	2	0	2	0	3	0	2	0	2	0	

Anhang 1

Prüfung der akuten Reizwirkung an der Kaninchenhaut

Blatt 11

Tier Nr.	Substanz	Einwirkzeit	Befund nach																Spez. Befunde
			2 h		24 h		2 Tg		3 Tg		4 Tg		5 Tg		6 Tg		7 Tg		
			E[+1]	Oe[-]	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	
269	2-Äthyl-hexanol	1 h	1	0	2	1	2	1	2	1							0	0	
269	"	2 h	1	1	2	1	2	1	2	2							1	1	
239	"	1 h	1	0	2	1	2	1	2	0							0	0	
239	"	2 h	1	1	2	1	2	1	2	2							1	0	
144	"	1 h	1	0	2	2	2	1	2	0							0	1	
144	"	2 h	1	2	2	1	2	1	2	2							0	0	

Anhang 1

Prüfung der akuten Reizwirkung an der Kaninchenhaut

Blatt 12

Tier Nr.	Substanz	Einwirkzeit	Befund nach 2 h		24 h		2 Tg		3 Tg		4 Tg		5 Tg		6 Tg		7 Tg		Spez. Befunde
			E[+1]	Oe[-1]	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	
239	3Chlor-2-hydroxypropylacrylat	1 h	1	1	1	1	2	0	1	0							1	1	
239	"	2 h	1	1	2	1	1	1	2	1							1	2	
269	"	1 h	1	1	1	1	1	0	1	0							1	0	
269	"	2 h	1	1	2	1	1	1	1	1							1	1	
144	"	1 h	1	1	1	1	1	0	1	0							1	0	
144	"	2 h	1	2	2	1	1	1	2	1							1	1	

Anhang 1

Prüfung der akuten Reizwirkung an der Kaninchenhaut

Blatt 13

Tier Nr.	Substanz	Einwirkzeit	Befund nach 2 h		24 h		2 Tg		3 Tg		4 Tg		5 Tg		6 Tg		7 Tg		Spez. Befunde
			E[+]	Oe[-]	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	
47	Dehyton K 30%	24 h	2	1	2	1	2-3	1	2-3	1							0	0	
52	"	24 h	2	1	2	1	2-3	1	2-3	1							0	0	
50	"	24 h	2	1	2-3	1	2	1	2	1							0	0	
18	2 Äthyl-hexanol	2 h	1	1	1	1	2	1	2	1							0	0	
5	"	2 h	2	1	1	0	1	0	1	0							0	0	
7	"	2 h	1	1	2	1	2	1	2	1							0	0	

Dehyton K : Lösungsmittel Olivenöl

: $C_{12}C_{18}$ amidopropyldi-

Anhang 1

Prüfung der akuten Reizwirkung an der Kaninchenhaut

Blatt 14

Tier Nr.	Substanz	Einwirkzeit	Befund nach 2 h		24 h		2 Tg		3 Tg		4 Tg		5 Tg		6 Tg		7 Tg		Spez. Befunde
			E[+]	Oe[-]	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	
59	Lorol Spez. Typ 70	4 h	1-2	1	2	1	1	0					1	0	1	0	1	0	
267	"	4 h	1-2	1	2	1	2	1					3	1	1	1	1	0	
271	"	4 h	1-2	1	2	1	3	1					2-3	1	1	0	1	0	
272	"	4 h	1-2	1	1-2	1	-	-					-	-	-	-	±	-	
273	"	4 h	2	2	2	2	3	2					3	2	2	1	1-2	1	
275	"	4 h	1-2	1	2	2	3	2					2	1	1-2	1	1	1	

Anhang 1

Prüfung der akuten Reizwirkung an der Kaninchenhaut

Blatt 15

Tier Nr.	Substanz	Einwirkzeit	Befund nach																Spez. Befunde
			2 h		24 h		2 Tg		3 Tg		4 Tg		5 Tg		6 Tg		7 Tg		
			E[+]	Oe[−]	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	
200	Lorol Spez Typ 70	5 h	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	
206	"	5 h	2	1	2	1	2-3	1	2	0	2	0	1	0	1	0	1	0	
207	"	5 h	2	1	2	1	2	1	2-3	1	2-3	1	2	0	1	0	1	0	
225	"	5 h	1	0	1	1	2	1	2	1	2-3	1	2	0	1	0	1	0	
226	"	5 h	1	0	2	1	2	1	2	1	2	0	2	0	1	0	1	0	

Anhang 1

Prüfung der akuten Reizwirkung an der Kaninchenhaut

Blatt 16

Tier Nr.	Substanz	Einwirk-zeit	Befund nach																Spez. Befunde
			2 h		24 h		2 Tg		3 Tg		4 Tg		5 Tg		6 Tg		7 Tg		
			E[+]	Oe[-]	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	
5	NaOH 5%	1 h	N	3	N	3	N	3	N	3							N	2	tiefe Nekrose
5	NaOH 2%	1 h	N	2	N	2	N	2	N	2							N	2	Nekrose grünlich
2	NaOH 0.5%	2 h	1	1	1	1	1	1	0	0							0	0	
18	"	2 h	1	1	1	1	1	0	0	0							0	0	
2	NaOH 1%	2 h	2	2	2	2	2	2	2	1							2	1	grünlich
18	NaOH 1%	2hh	2	2	2	2	2	2	1	1							1	1	"

Anhang

Prüfung der akuten Reizwirkung an der Kaninchenhaut

Blatt 17

Tier Nr.	Substanz	Einwirkzeit	Befund nach 2 h		24 h		2 Tg		3 Tg		4 Tg		5 Tg		6 Tg		7 Tg		Spez. Befunde
			E+)	Oe-)	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	
106	Vertebralon 1) 0.5g	2 h	1	0	0	0	0	0	0	0							0	0	
92	"	2 h	1	0	0	0	0	0	0	0							0	0	
77	Finalgon 2) 0.5g	2 h	1	0	0	0	0	0	0	0							0	0	
2	"	2 h	1	0	0	0	0	0	0	0							0	0	

1) Vertebralon Salbe : 100 g enthalten:
6.0 g Glycolmonosalicylat
0.1 g Pelargonsäurevanillyiamid
0.5 g Salicylsäure
4000 I. E. Heparin
1.0 g Nebenierenrindenextrakt

2) Finalgon Salbe : 100g enthalten
0.4g Nonylsäurevanillylamid
2,5g Nikotinsäurebutoxyäthylester

Anhang 1

Prüfung der akuten Reizwirkung an der Kaninchenhaut

Blatt 18

Tier Nr.	Substanz	Einwirkzeit	Befund nach 2 h		24 h		2 Tg		3 Tg		4 Tg		5 Tg		6 Tg		7 Tg		Spez. Befunde
			E[+]	Oe[-]	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	
59	Dibutylamin 98%	4 h	N	4	N	4	N	4					N	4	N	4	N	4	
271	"	4 h	N	4	N	4	N	4					N	4	N	4	N	4	
272	"	4 h	N	4	N	4	N	4					N	4	N	4	N	4	
267	Essigsäure konz.	4 h	N	4	N	4	N	4					N	4	N	4	N	4	
273	"	4 h	N	4	N	4	N	4					N	4	N	4	N	4	
275	"	4 h	N	4	N	4	N	4					N	4	N	4	N	4	

Anhang 1

Prüfung der akuten Reizwirkung an der Kaninchenhaut

Blatt 19

Tier Nr.	Substanz	Einwirkzeit	Befund nach 2 h		24 h		2 Tg		3 Tg		4 Tg		5 Tg		6 Tg		7 Tg		Spez. Befunde
			E[+)]	Oe[-)]	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	
5	Nicotinsäurebenzylester 100%	2 h	0	0	0	0	0	0	0	0							0	0	
122	"	2 h	0	0	0	0	0	0	0	0							0	0	
106	"	2 h	0	0	0	0	0	0	0	0							0	0	
92	Benzin	2 h	1	1	2	1	2	1	2	0							0	0	
77	"	2 h	1	1	2	1	2	1	2	0							0	0	
122	"	2 h	1	1	2	1	2	2	2	1							0	0	

Anhang 1

Prüfung der akuten Reizwirkung an der Kaninchenhaut

Blatt 20

Tier Nr.	Substanz	Einwirkzeit	Befund nach																Spez. Befunde
			2 h		24 h		2 Tg		3 Tg		4 Tg		5 Tg		6 Tg		7 Tg		
			E[+]	Oe[-]	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	
5	Capsaicin 1% in Isopropanol	2 h	0	0	0	0	0	0	0	0							0	0	
2	"	2 h	0	0	0	0	0	0	0	0							0	0	
148	"	2 h	1	0	1	0	1	0	1	0							0	0	
2	Petroläther	2 h	1	1	1	0	1-2	0	1-2	0							0	0	
122	"	2 h	1	1	1-2	1	2	0	2	0							1	0	
148	"	2 h	1	1	2	1	2	1	1	0							0	0	

Prüfung der akuten Reizwirkung an der Kaninchenhaut

Blatt 21

Tier Nr.	Substanz	Einwirkzeit	Befund nach																Spez. Befunde
			2 h		24 h		2 Tg		3 Tg		4 Tg		5 Tg		6 Tg		7 Tg		
			E[+]	Oe[-]	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	E	Oe	
59	Dicyclopentadien 93%	4 h	1-2	0	2	0	2-3	0					2	0	2	0	1	0	
271	"	4 h	1-2	0	2	0	2-3	0					1	0	1	0	1	0	
272	"	4 h	1-2	0	1-2	0	2-3	0					-	-	-	-	-	-	
273	"	4 h	1-2	0	2	0	2-3	0					2-3	0	2-3	0	2-3	0	
275	"	4 h	1-2	0	2	0	2 -3	0					1	0	1	0	1	0	

Messung und Beurteilung der entstandenen Ödeme

Einwirkungszeit : 1h

Substanz : Trichlorstylen purum

Befund nach	2h			24h					48h			
Tier Nr.	visuell nach Draize	Cutimetermessung nicht gereizt (mm)	gereizt (mm)	Differenz (mm)	visuell nach Draize	Cutimetermessung nicht gereizt (mm)	gereizt (mm)	Differenz (mm)	visuell nach Draize	Cutimetermessung nicht gereizt (mm)	gereizt (mm)	Differenz (mm)
142	1	6.0	7.4	1.4	0	7.0	7.2	0.2	0	7.0	8.2	1.2
147	2	3.7	7.2	3.5	1	3.2	5.2	2.0	1	3.3	4.8	1.5
149	2	5.5	8.5	3.0	0	5.0	6.0	1.0	0	5.7	5.8	0.1
151	1	4.5	8.1	3.6	1	4.8	7.8	3.0	1	4.5	6.0	1.5
154	2	5.0	9.0	4.0	1	5.3	7.7	2.4	1	5.5	6.3	0.8

Messung und Beurteilung der entstandenen Ödeme

Einwirkungszeit : 1h

Substanz : Trichlorethylen purum

Befund nach	72h			7Tg ")							
Tier Nr.	visuell nach Draize	Cutimetermessung nicht gereizt (mm)	gereizt (mm)	Differenz (mm)	visuell nach Draize	Cutimetermessung nicht gereizt (mm)	gereizt (mm)	Differenz (mm)	visuell nach Draize	Cutimetermessung nicht gereizt (mm)	gereizt (mm)	Differenz (mm)
142	0	7.2	7.3	0.1	0	-	-	-				
147	1	3.6	5.4	1.8	0	-	-	-				
149	0	5.0	6.0	1.0	0	-	-	-				
151	1	4.5	6.0	1.5	0	-	-	-				
154	1	5.0	6.4	1.4	0	-	-	-				

") aufgrund von tiefgehenden Nekrosen keine Messung möglich

Messung und Beurteilung der entstandenen Ödeme

Einwirkungszeit : 4h

Substanz : Trichlorethylen purum

Befund nach		2h			24h				48h			
Tier Nr.	visuell nach Draize	Cutimetermessung nicht gereizt (mm)	gereizt (mm)	Differenz (mm)	visuell nach Draize	Cutimetermessung nicht gereizt (mm)	gereizt (mm)	Differenz (mm)	visuell nach Draize	Cutimetermessung nicht gereizt (mm)	gereizt (mm)	Differenz (mm)
142	1	5.2	6.9	1.7	0	6.2	6.5	0.3	0	5.4	6.0	0.6
147	2	3.2	6.5	3.3	1	4.0	5.6	1.6	1	3.5	4.5	1.0
149	1	4.9	6.0	1.1	0	4.5	5.5	1.0	0	4.0	4.8	0.8
151	2	4.5	8.0	3.5	1	4.5	6.7	2.2	1	4.5	6.0	1.5
154	2	5.0	9.2	4.2	1	4.8	7.8	3.0	1	4.8	6.8	2.0

Messung und Beurteilung der entstandenen Ödeme

Einwirkungszeit : 4h

Substanz : Trichlorethylen purum

Befund nach	72h				7Tg ")							
Tier Nr.	visuell nach Draize	Cutimetermessung nicht gereizt (mm)	gereizt (mm)	Differenz (mm)	visuell nach Draize	Cutimetermessung nicht gereizt (mm)	gereizt (mm)	Differenz (mm)	visuell nach Draize	Cutimetermessung nicht gereizt (mm)	gereizt (mm)	Differenz (mm)
142	0	5.5	6.0	0.5	0	-	-	-				
147	1	3.0	4.7	1.7	0	-	-	-				
149	0	4.0	4.7	0.7	0	-	-	-				
151	1	4.0	5.4	1.4	0	-	-	-				
154	1	4.6	6.0	1.4	0	-	-	-				

") aufgrund von tiefgehenden Nekrosen keine Messung möglich

Messung und Beurteilung der entstandenen Ödeme

Einwirkungszeit : 1h

Substanz : Phenylethylenoxid purum 97%

Befund nach	2h				24h				48h			
Tier Nr.	visuell nach Draize	Cutimetermessung nicht gereizt (mm)	gereizt (mm)	Differenz (mm)	visuell nach Draize	Cutimetermessung nicht gereizt (mm)	gereizt (mm)	Differenz (mm)	visuell nach Draize	Cutimetermessung nicht gereizt (mm)	gereizt (mm)	Differenz (mm)
175	2	4.0	8.5	4.5	1	5.5	8.5	3.0	2	5.5	8.5	3.0
176	2	4.0	9.0	5.0	2	4.0	8.0	4.0	2	4.2	7.8	3.6
177	3	5.0	13.5	7.5	2	6.0	10.0	4.0	3	5.0	9.5	4.5
187	3	4.5	14.0	9.5	2	5.5	9.0	4.5	3	5.0	9.0	4.0
189	2	4.9	9.0	4.1	2	6.5	9.5	4.0	3	5.6	8.6	3.0

Messung und Beurteilung der entstandenen Ödeme

Einwirkungszeit : 1h

Substanz : Phenylethylenoxid purum 97%

Befund nach	72h				7Tg ")							
Tier Nr.	visuell nach Draize	Cutimetermessung nicht gereizt (mm)	gereizt (mm)	Differenz (mm)	visuell nach Draize	Cutimetermessung nicht gereizt (mm)	gereizt (mm)	Differenz (mm)	visuell nach Draize	Cutimetermessung nicht gereizt (mm)	gereizt (mm)	Differenz (mm)
175	2	5.3	8.3	3.0	1	-	-	-				
176	2	4.5	7.5	3.0	1	-	-	-				
177	2	6.8	12.2	5.4	2	-	-	-				
187	2	5.7	10.0	4.3	2	-	-	-				
189	2	6.5	11.0	4.5	1	-	-	-				

") aufgrund von tiefgehenden Nekrosen keine Messung möglich

Messung und Beurteilung der entstandenen Ödeme

Einwirkungszeit : 4h

Substanz : Phenylethylenoxid purum 97%

Befund nach	2h			24h					48h			
Tier Nr.	visuell nach Draize	Cutimetermessung nicht gereizt (mm)	gereizt (mm)	Differenz (mm)	visuell nach Draize	Cutimetermessung nicht gereizt (mm)	gereizt (mm)	Differenz (mm)	visuell nach Draize	Cutimetermessung nicht gereizt (mm)	gereizt (mm)	Differenz (mm)
175	4	4.0	14.5	10.5	2	4.5	11.0	6.5	2	4.5	8.5	4.0
176	4	5.0	14.0	9.0	2	6.0	10.0	4.0	2	5.0	8.3	3.3
177	4	4.5	14,5	10.0	3	5.5	13.0	7.5	3	5.0	11.0	6.0
187	4	4,0	13.5	9.5	2	5.5	11.0	5.5	3	5.0	10.5	5.5
189	4	3.5	13.0	9.5	3	5.5	13.0	7.5	3	5.4	10.5	5.1

Messung und Beurteilung der entstandenen Ödeme

Einwirkungszeit : 4h

Substanz : Phenylethylenoxid purum 97%

Befund nach	72h				7Tg ")							
Tier Nr.	visuell nach Draize	Cutimetermessung nicht gereizt (mm)	gereizt (mm)	Differenz (mm)	visuell nach Draize	Cutimetermessung nicht gereizt (mm)	gereizt (mm)	Differenz (mm)	visuell nach Draize	Cutimetermessung nicht gereizt (mm)	gereizt (mm)	Differenz (mm)
175	2	4.6	7.6	3.0	1	-	-	-				
176	2	4.7	8.0	3.3	1	-	-	-				
177	3	5.0	12.0	7.0	2	-	-	-				
187	3	5.0	9.5	4.5	2	-	-	-				
189	3	5.6	10.0	4.4	1	-	-	-				

") aufgrund von tiefgehenden Nekrosen keine Messung möglich

Messung und Beurteilung der entstandenen Ödeme

Einwirkungszeit : 1h

Substanz : Benzol max 0.01% H_2O

Befund nach	2h			24h					48h			
Tier Nr.	visuell nach Draize	Cutimetermessung nicht gereizt (mm)	gereizt (mm)	Differenz (mm)	visuell nach Draize	Cutimetermessung nicht gereizt (mm)	gereizt (mm)	Differenz (mm)	visuell nach Draize	Cutimetermessung nicht gereizt (mm)	gereizt (mm)	Differenz (mm)
85	2	4.0	7.2	3.2	1	5.0	8.0	3.0	1	5.0	7.0	2.0
105	2	4.5	8.2	3.7	1	5.0	8.5	3.5	1	4.8	6.2	1.4
106	2	4.5	9.0	4.5	1	4.0	7.2	3.2	1	4.5	5.5	1.0
129	2	4.6	8.5	3.9	1	4.5	7.0	2.5	1	5.0	6.5	1.5
131	2	4.8	7.2	2.4	1	5.0	6.4	1.4	1	6.0	6.5	0.5

Messung und Beurteilung der entstandenen Ödeme

Einwirkungszeit : 1h

Substanz : Benzol
max 0.01% H_2O

Befund nach	72h				7Tg ")							
Tier Nr.	visuell nach Draize	Cutimetermessung nicht gereizt (mm)	gereizt (mm)	Differenz (mm)	visuell nach Draize	Cutimetermessung nicht gereizt (mm)	gereizt (mm)	Differenz (mm)	visuell nach Draize	Cutimetermessung nicht gereizt (mm)	gereizt (mm)	Differenz (mm)
85	1	5.5	6.5	1.0	1	-	-	-				
105	0	4.8	4.8	0	0	-	-	-				
106	1	4.5	6.0	1.5	1	-	-	-				
129	1	5.0	6.2	1.2	1	-	-	-				
131	1	5.1	5.1	0	1	-	-	-				

") aufgrund von tiefgehenden Nekrosen keine Messung möglich

Messung und Beurteilung der entstandenen Ödeme

Einwirkungszeit : 4h

Substanz : Benzol max 0.01% H_2O

Befund nach	2h			24h					48h			
Tier Nr.	visuell nach Draize	Cutimetermessung nicht gereizt (mm)	gereizt (mm)	Differenz (mm)	visuell nach Draize	Cutimetermessung nicht gereizt (mm)	gereizt (mm)	Differenz (mm)	visuell nach Draize	Cutimetermessung nicht gereizt (mm)	gereizt (mm)	Differenz (mm)
85	1	4.7	7.0	2.3	1	4.3	6.5	2.2	1	3.8	5.0	1.2
105	2	4.4	7.3	2.9	1	4.4	7.0	2.6	1	4.4	5.6	1.2
106	2	4.5	8.5	4.0	1	4.1	7.6	3.5	1	4.0	5.5	1.5
129	1	5.0	7.0	2.0	1	4.4	6.5	2.1	1	5.0	5.5	0.5
131	2	4.1	8.0	3.9	1	4.5	7.0	2.5	1	4.5	6.0	1.5

Messung und Beurteilung der entstandenen Ödeme

Einwirkungszeit : 4h

Substanz : Benzol max 0.01% H_2O

Befund nach	72h				7Tg ")							
Tier Nr.	visuell nach Draize	Cutimetermessung nicht gereizt (mm)	gereizt (mm)	Differenz (mm)	visuell nach Draize	Cutimetermessung nicht gereizt (mm)	gereizt (mm)	Differenz (mm)	visuell nach Draize	Cutimetermessung nicht gereizt (mm)	gereizt (mm)	Differenz (mm)
85	1	4.0	5.2	1.2	1	-	-	-				
105	0	4.5	5.3	0.8	0	-	-	-				
106	1	4.0	4.5	0.5	1	-	-	-				
129	1	4.4	6.0	1.6	1	-	-	-				
131	1	5.0	5.8	0.8	1	-	-	-				

") aufgrund von tiefgehenden Nekrosen keine Messung möglich

Messung und Beurteilung der entstandenen Ödeme

Einwirkungszeit : 1h

Substanz : Fluoranten als Pulver purum 98%

Befund nach	2h				24h				48h			
Tier Nr.	visuell nach Draize	Cutimetermessung nicht gereizt (mm)	Cutimetermessung gereizt (mm)	Differenz (mm)	visuell nach Draize	Cutimetermessung nicht gereizt (mm)	Cutimetermessung gereizt (mm)	Differenz (mm)	visuell nach Draize	Cutimetermessung nicht gereizt (mm)	Cutimetermessung gereizt (mm)	Differenz (mm)
191	0	4.3	4.8	0.5	0	4.0	5.0	1.0	0	4.7	4.3	-0.4
196	0	4.5	5.0	0.5	0	5.5	5.0	-0.5	0	6.0	5.4	-0.6
199	0	4.8	3.8	-1.0	0	3.8	4.0	0.2	0	4.0	4.3	0.3
255	0	3.5	4.0	0.5	0	4.8	5.5	0.7	0	5.4	5.5	0.1
259	0	5.0	5.5	0.5	0	5.5	6.0	0.5	0	6.1	6.3	0.2

Messung und Beurteilung der entstandenen Ödeme

Einwirkungszeit : 1h

Substanz : Fluoranten als Pulver purum 98%

Befund nach	72h				7Tg							
Tier Nr.	visuell nach Draize	Cutimetermessung nicht gereizt (mm)	gereizt (mm)	Differenz (mm)	visuell nach Draize	Cutimetermessung nicht gereizt (mm)	gereizt (mm)	Differenz (mm)	visuell nach Draize	Cutimetermessung nicht gereizt (mm)	gereizt (mm)	Differenz (mm)
191	0	4.8	4.3	-0.5	0	5.1	4.8	-0.3				
196	0	5.0	5.4	0.4	0	5.9	5.9	0				
199	0	4,4	4.3	-0.1	0	4.0	4.3	0.3				
255	0	5.5	5.0	-0.5	0	5.4	5.5	0.1				
259	0	6.0	6.0	0	0	5.5	5.0	-0.5				

Messung und Beurteilung der entstandenen Ödeme

Einwirkungszeit : 4h

Substanz : Fluoranten als Pulver purum 98%

Befund nach	2h				24h				48h			
Tier Nr.	visuell nach Draize	Cutimetermessung nicht gereizt (mm)	gereizt (mm)	Differenz (mm)	visuell nach Draize	Cutimetermessung nicht gereizt (mm)	gereizt (mm)	Differenz (mm)	visuell nach Draize	Cutimetermessung nicht gereizt (mm)	gereizt (mm)	Differenz (mm)
191	0	4.0	5.0	1.0	0	4.0	4.0	0	0	3.9	4.3	0.4
196	0	5.0	5.2	0.2	0	5.0	5.5	0.5	0	4.8	4.8	0
255	0	5.6	5.0	-0.6	0	5.0	4.8	-0.2	0	5.5	4.9	-0.6
199	0	5.5	5.0	-0.5	0	3.5	4.0	0.5	0	3.9	4.5	0.6
259	0	6.0	6.5	0.5	0	6.5	6.0	-0.5	0	6.6	6.4	-0.2

Messung und Beurteilung der entstandenen Ödeme

Einwirkungszeit : 4h

Substanz : Fluoranten als Pulver purum 98%

Befund nach	72h				7Tg							
Tier Nr.	visuell nach Draize	Cutimetermessung nicht gereizt (mm)	gereizt (mm)	Differenz (mm)	visuell nach Draize	Cutimetermessung nicht gereizt (mm)	gereizt (mm)	Differenz (mm)	visuell nach Draize	Cutimetermessung nicht gereizt (mm)	gereizt (mm)	Differenz (mm)
191	0	3.9	4.0	0.1	0	4.5	4.0	0.5				
196	0	5.0	5.0	0	0	4.3	4.3	0				
199	0	3.8	3.6	-0.2	0	3.7	3.5	-0.2				
255	0	5.3	5.0	-0.3	0	5.8	5.5	0				
259	0	6.7	6.3	-0.4	0	5.0	5.0	0				

Erythemphotometrisch Messungen an
DIN - Farbtafeln
DIN 6164 Beiblatt 25 (unbunte Farben)
im Vergleich mit den Ostwaldschen Maßzahlen

Ostwaldsche Maßzahlen (theoretische Werte)	
970	82.6
980	68.1
990	56.1
1000	46.1
1010	37.9
1020	31.0
1030	25.3
1040	20.6
1050	16.7
1060	13.4
1070	10.7
1080	8.5
1090	6.6
1100	5.1
1110	3.8
1120	2.7

1. Messung (jeweils drei Werte pro Tafel)				
230	3	84.8	84.8	84.8
240	3	68.7	68.3	68.6
250	3	56.3	56.0	55.8
260	3	46.7	46.7	46.5
270	3	37.7	38.0	38.0
280	3	32.0	31.8	31.8
290	3	26.1	25.9	26.1
300	3	19.5	19.6	19.4
310	3	15.8	15.9	16.0
320	3	13.0	13.1	13.0
330	3	10.5	10.5	10.5
340	3	8.5	8.3	8.3
350	3	6.6	6.5	6.5
360	3	5.8	5.9	5.8
370	3	4.6	4.7	4.5
380	3	3.3	3.2	3.2

2. Messung nach 20 Minuten				
520	3	84.7	84.7	84.9
530	3	70.0	70.1	70.0
540	3	57.2	57.2	57.4
550	3	47.1	47.1	47.2
560	3	38.1	38.3	38.0
570	3	31.7	31.7	31.7
580	3	26.0	26.0	26.1
590	3	19.5	19.5	19.5
600	3	16.0	15.9	16.1
610	3	13.2	13.2	13.2
620	3	10.6	10.6	10.6
630	3	8.5	8.7	8.6
640	3	6.8	6.9	6.9
650	3	6.1	6.3	6.2
660	3	4.6	4.6	4.6
670	3	4.4	4.3	4.3

3. Messung
nach 4o Minuten

810	3	84.4	84.3	84.4
820	3	69.2	69.2	69.1
830	3	56.8	56.7	56.7
840	3	46.2	46.1	46.1
850	3	37.1	37.7	37.9
860	3	31.5	31.5	31.5
870	3	25.7	25.9	25.7
880	3	19.3	19.4	19.3
890	3	15.8	15.7	15.8
900	3	13.1	13.0	13.0
910	3	10.3	10.3	10.3
920	3	8.4	8.4	8.4
930	3	6.7	6.6	6.6
940	3	5.7	5.8	5.6
950	3	4.5	4.5	4.5
960	3	3.3	3.5	3.3

Mittelwerte (MEAN) der erythemphotometrischen Messungen nach DIN 6164 beiblatt 25 sowie deren Standardabweichung (SD) unbunte Farbtöne

E	D	C	B	A	MEAN	SD
1	1	1	1	1	8.480000E+01	3.173452E-03
1	1	1	1	2	6.853333E+01	2.081403E-01
1	1	1	1	3	5.603333E+01	2.517494E-01
1	1	1	1	4	4.663333E+01	1.154784E-01
1	1	1	1	5	3.790000E+01	1.731421E-01
1	1	1	1	6	3.166667E+01	1.153751E-01
1	1	1	1	7	2.603333E+01	1.153578E-01
1	1	1	1	8	1.950000E+01	1.000107E-01
1	1	1	1	9	1.590000E+01	9.996962E-02
1	1	1	1	10	1.303333E+01	5.770806E-02
1	1	1	1	11	1.050000E+01	0.
1	1	1	1	12	8.366667E+00	1.154665E-01
1	1	1	1	13	6.533333E+00	5.773625E-02
1	1	1	1	14	5.333333E+00	5.773870E-02
1	1	1	1	15	4.600000E+00	9.999835E-02
1	1	1	1	16	3.233333E+00	5.773423E-02
1	1	1	2	1	8.476667E+01	1.156231E-01
1	1	1	2	2	7.003333E+01	5.696237E-02
1	1	1	2	3	5.726667E+01	1.155324E-01
1	1	1	2	4	4.713333E+01	5.777444E-02
1	1	1	2	5	3.813333E+01	1.526215E-01
1	1	1	2	6	3.170000E+01	1.476193E-03
1	1	1	2	7	2.603333E+01	5.755800E-02
1	1	1	2	8	1.950000E+01	0.
1	1	1	2	9	1.600000E+01	9.999161E-02
1	1	1	2	10	1.320000E+01	2.449206E-03
1	1	1	2	11	1.060000E+01	3.966816E-04
1	1	1	2	12	8.600000E+00	1.000007E-01
1	1	1	2	13	6.866667E+00	5.772727E-02
1	1	1	2	14	6.200000E+00	9.999595E-02
1	1	1	2	15	4.600000E+00	3.966816E-04
1	1	1	2	16	4.333333E+00	5.773121E-02
1	1	1	3	1	8.436667E+01	5.728542E-02
1	1	1	3	2	6.916667E+01	5.701124E-02
1	1	1	3	3	5.673333E+01	5.744402E-02
1	1	1	3	4	4.613333E+01	5.755945E-02
1	1	1	3	5	3.756667E+01	4.162685E-01
1	1	1	3	6	3.150000E+01	0.
1	1	1	3	7	2.576667E+01	1.154939E-01
1	1	1	3	8	1.933333E+01	5.763925E-02
1	1	1	3	9	1.576667E+01	5.767814E-02
1	1	1	3	10	1.303333E+01	5.770806E-02
1	1	1	3	11	1.030000E+01	4.528134E-04
1	1	1	3	12	8.400000E+00	4.475172E-04
1	1	1	3	13	6.633333E+00	5.772711E-02
1	1	1	3	14	5.700000E+00	9.999774E-02
1	1	1	3	15	4.500000E+00	0.
1	1	1	3	16	3.366667E+00	1.154702E-01

Erythemphotometrische Messungen an
DIN - Farbtafeln

DIN 6164 Beiblatt 7 (verschiedene Rottöne)

1. Messung
(jeweils
drei Werte
pro Tafel)

90	1	1	1	3 13
100	3	49.6	49.6	49.6
110	3	38.7	38.7	38.7
120	3	36.4	36.4	36.4
130	3	27.2	27.2	27.2
140	3	23.4	23.5	23.5
150	3	16.9	17.0	16.9
160	3	12.3	12.4	12.3
170	3	10.3	10.5	10.3
180	3	26.0	25.8	25.8
190	3	18.5	18.5	18.6
200	3	15.8	15.8	15.8
210	3	11.8	11.8	12.8
220	3	9.4	9.4	9.4

2. Messung
nach 20
Minuten

390	3	49.6	49.8	49.7
400	3	38.8	38.9	38.8
410	3	36.4	36.4	36.3
420	3	26.9	27.0	26.9
430	3	23.4	23.4	23.4
440	3	17.0	16.9	16.9
450	3	12.3	12.4	12.4
460	3	10.3	10.3	10.3
470	3	25.2	25.2	25.3
480	3	18.8	18.7	18.7
490	3	15.5	15.6	15.6
500	3	11.8	11.8	11.8
510	3	9.6	9.5	9.5

3. Messung
nach 40
Minuten

680	3	48.8	48.8	49.1
690	3	38.0	38.3	38.0
700	3	35.0	35.8	35.7
710	3	26.8	26.9	27.0
720	3	23.8	23.7	23.7
730	3	16.8	16.7	16.7
740	3	12.0	12.0	12.1
750	3	10.2	10.2	10.2
760	3	24.7	24.8	24.7
770	3	18.0	18.1	18.0
780	3	14.9	15.0	14.9
790	3	11.6	11.5	11.6
800	3	9.6	9.5	9.7

Mittelwerte (Mean) der erythemphotometrischen Messungen nach DIN 6164 Beiblatt 7 sowie deren Standardabweichung (SD) verschiedene Rottöne

E	D	C	B	A	MEAN	SD
1	1	1	1	1	4.960000E+01	2.103580E-03
1	1	1	1	2	3.870000E+01	2.170519E-03
1	1	1	1	3	3.640000E+01	2.699272E-03
1	1	1	1	4	2.720000E+01	2.423764E-03
1	1	1	1	5	2.346667E+01	5.762568E-02
1	1	1	1	6	1.693333E+01	5.774538E-02
1	1	1	1	7	1.233333E+01	5.770643E-02
1	1	1	1	8	1.036667E+01	1.154696E-01
1	1	1	1	9	2.586667E+01	1.154247E-01
1	1	1	1	10	1.853333E+01	5.771333E-02
1	1	1	1	11	1.580000E+01	2.075052E-03
1	1	1	1	12	1.213333E+01	5.773504E-01
1	1	1	1	13	9.400000E+00	5.652264E-04
1	1	1	2	1	4.970000E+01	9.973142E-02
1	1	1	2	2	3.883333E+01	5.769093E-02
1	1	1	2	3	3.636667E+01	5.768358E-02
1	1	1	2	4	2.693333E+01	5.782789E-02
1	1	1	2	5	2.340000E+01	4.411858E-03
1	1	1	2	6	1.693333E+01	5.771234E-02
1	1	1	2	7	1.236667E+01	5.772190E-02
1	1	1	2	8	1.030000E+01	4.528134E-04
1	1	1	2	9	2.523333E+01	5.771668E-02
1	1	1	2	10	1.873333E+01	5.769292E-02
1	1	1	2	11	1.556667E+01	5.771781E-02
1	1	1	2	12	1.180000E+01	1.956784E-03
1	1	1	2	13	9.533333E+00	5.772923E-02
1	1	1	3	1	4.890000E+01	1.732563E-01
1	1	1	3	2	3.810000E+01	1.732577E-01
1	1	1	3	3	3.550000E+01	4.358927E-01
1	1	1	3	4	2.590000E+01	9.983050E-02
1	1	1	3	5	2.373333E+01	5.769085E-02
1	1	1	3	6	1.573333E+01	5.771358E-02
1	1	1	3	7	1.203333E+01	5.774430E-02
1	1	1	3	8	1.020000E+01	2.929638E-04
1	1	1	3	9	2.473333E+01	5.773010E-02
1	1	1	3	10	1.803333E+01	5.771953E-02
1	1	1	3	11	1.493333E+01	5.772886E-02
1	1	1	3	12	1.156667E+01	5.773020E-02
1	1	1	3	13	9.600000E+00	1.000061E-01

Erythemphotometrische Messungen der
nicht geröteten Kaninchenhaut
es werden jeweils die Mittelwerte (Mean)
von drei Messungen angegeben sowie deren
Standardabweichung (SD) und der Vertrauens
bereich (Confidence)

GROUP	MEAN	SD	CONFIDENCE
1	4.6966667E+01	5.7734972E-02	2.4585676E-01
2	4.8200000E+01	1.7320519E-01	2.4585676E-01
3	4.5866667E+01	2.5166116E-01	2.4585676E-01
4	4.8233334E+01	1.1547022E-01	2.4585676E-01
5	4.5600000E+01	9.9999905E-02	2.4585676E-01
6	4.7500000E+01	5.5677637E-01	2.4585676E-01
7	4.9300000E+01	5.2915030E-01	2.4585676E-01
8	4.9200000E+01	1.0000014E-01	2.4585676E-01
9	4.7833333E+01	5.7734972E-02	2.4585676E-01
10	4.7966667E+01	5.7734972E-02	2.4585676E-01
11	4.7066667E+01	4.9328836E-01	2.4585676E-01
12	4.6433334E+01	2.3093989E-01	2.4585676E-01
13	4.8066667E+01	5.7734972E-02	2.4585676E-01
14	4.7000000E+01	0.	2.4585676E-01
15	4.8266667E+01	5.7735247E-02	2.4585676E-01
16	4.6166667E+01	1.1547022E-01	2.4585676E-01
17	4.6666667E+01	2.5166113E-01	2.4585676E-01
18	4.6733334E+01	5.7735247E-02	2.4585676E-01
19	4.6566667E+01	1.5275238E-01	2.4585676E-01
20	4.6066667E+01	5.7734972E-02	2.4585676E-01
21	4.6333333E+01	1.5275259E-01	2.4585676E-01
22	4.5766667E+01	2.0816667E-01	2.4585676E-01
23	4.5800001E+01	1.0000014E-01	2.4585676E-01
24	4.7400000E+01	9.9999905E-02	2.4585676E-01
25	4.6266667E+01	1.5275264E-01	2.4585676E-01
26	4.8600000E+01	0.	2.4585676E-01
27	4.5600000E+01	1.7320519E-01	2.4585676E-01
28	4.9033333E+01	5.7734972E-02	2.4585676E-01
29	4.9100000E+01	9.9999905E-02	2.4585676E-01
30	4.8700000E+01	1.0000014E-01	2.4585676E-01
31	4.8000000E+01	2.6457515E-01	2.4585676E-01
32	4.8766667E+01	5.7735247E-02	2.4585676E-01
33	5.1133333E+01	2.0816659E-01	2.4585676E-01
34	4.8800001E+01	5.8400386E-07	2.4585676E-01
35	4.6200000E+01	4.5825765E-01	2.4585676E-01
36	4.7633333E+01	1.1546994E-01	2.4585676E-01
37	4.8633333E+01	1.1546994E-01	2.4585676E-01
38	4.5200000E+01	5.8400386E-07	2.4585676E-01
39	4.9166667E+01	5.7734972E-02	2.4585676E-01
40	4.9700000E+01	5.8400386E-07	2.4585676E-01
41	4.6700000E+01	1.7320519E-01	2.4585676E-01
42	4.7400000E+01	9.9999905E-02	2.4585676E-01
43	4.9933334E+01	1.1546994E-01	2.4585676E-01
44	4.9733334E+01	2.3094016E-01	2.4585676E-01
45	4.9266667E+01	3.2145499E-01	2.4585676E-01
46	4.6800000E+01	1.0000014E-01	2.4585676E-01
47	4.9366667E+01	4.0414508E-01	2.4585676E-01
48	4.6500000E+01	9.9999905E-02	2.4585676E-01

49	4.8466667E+01	2.0816640E-01	2.4585676E-01
50	4.7566667E+01	1.5275238E-01	2.4585676E-01
51	5.0933334E+01	4.9328836E-01	2.4585676E-01
52	4.5833333E+01	7.5055534E-01	2.4585676E-01
53	5.2966667E+01	5.7734972E-02	2.4585676E-01
54	4.9633333E+01	1.1546994E-01	2.4585676E-01
55	4.6066667E+01	1.1546994E-01	2.4585676E-01
56	4.6766666E+01	5.1316018E-01	2.4585676E-01
57	4.6300000E+01	1.7320519E-01	2.4585676E-01
58	4.3866667E+01	5.5075707E-01	2.4585676E-01
59	4.7833334E+01	5.7734972E-02	2.4585676E-01
60	4.7266666E+01	2.0816667E-01	2.4585676E-01
61	4.6700000E+01	1.7320519E-01	2.4585676E-01
62	4.5600000E+01	2.9999995E-01	2.4585676E-01
63	4.6733334E+01	5.7735247E-02	2.4585676E-01
64	4.2300000E+01	1.0000014E-01	2.4585676E-01
65	4.6766667E+01	5.7735247E-02	2.4585676E-01
66	4.5833333E+01	1.1547022E-01	2.4585676E-01
67	4.9533333E+01	3.0550522E-01	2.4585676E-01
68	5.1066667E+01	2.5166113E-01	2.4585676E-01
69	4.4933334E+01	5.7734972E-02	2.4585676E-01
70	4.7433334E+01	5.7734972E-02	2.4585676E-01
71	4.8800000E+01	1.7320519E-01	2.4585676E-01
72	4.8533333E+01	1.1546994E-01	2.4585676E-01
73	4.8566667E+01	1.1546994E-01	2.4585676E-01
74	4.5766667E+01	5.7735247E-02	2.4585676E-01
75	4.8866667E+01	5.7734972E-02	2.4585676E-01
76	4.7800001E+01	5.8400386E-07	2.4585676E-01
77	4.8400000E+01	9.9999905E-02	2.4585676E-01
78	4.7533333E+01	1.5275238E-01	2.4585676E-01
79	4.4433334E+01	5.7734972E-02	2.4585676E-01
80	4.7133333E+01	1.1546994E-01	2.4585676E-01
81	4.5433334E+01	4.1633326E-01	2.4585676E-01
82	4.6633334E+01	1.5275264E-01	2.4585676E-01
83	4.8466667E+01	5.7734972E-02	2.4585676E-01
84	4.6366667E+01	1.1546994E-01	2.4585676E-01
85	4.8166667E+01	2.5166113E-01	2.4585676E-01
86	5.0800001E+01	5.8400386E-07	2.4585676E-01
87	4.7833333E+01	5.7734972E-02	2.4585676E-01
88	4.8633333E+01	5.7734972E-02	2.4585676E-01
89	4.6233334E+01	2.0816667E-01	2.4585676E-01
90	4.7700000E+01	2.6457515E-01	2.4585676E-01
91	4.5700000E+01	1.7320519E-01	2.4585676E-01
92	4.4800001E+01	1.0000014E-01	2.4585676E-01
93	4.8200000E+01	2.0000005E-01	2.4585676E-01
94	4.8366667E+01	1.1546994E-01	2.4585676E-01
95	4.8566667E+01	7.5718787E-01	2.4585676E-01
96	4.6566667E+01	5.7734972E-02	2.4585676E-01
97	4.5500000E+01	0.	2.4585676E-01
98	5.0366667E+01	5.7734972E-02	2.4585676E-01
99	4.8233334E+01	5.7735247E-02	2.4585676E-01
100	4.7566667E+01	1.5275238E-01	2.4585676E-01
101	4.7233334E+01	5.7735247E-02	2.4585676E-01
102	4.5433334E+01	5.7734972E-02	2.4585676E-01
103	4.8700000E+01	1.0000014E-01	2.4585676E-01
104	4.9866667E+01	5.7734972E-02	2.4585676E-01
105	4.7566667E+01	5.7734972E-02	2.4585676E-01
106	4.7466667E+01	5.7734972E-02	2.4585676E-01
107	5.0000000E+01	9.9999905E-02	2.4585676E-01
108	4.9066667E+01	1.5275238E-01	2.4585676E-01
109	4.6433334E+01	5.7734972E-02	2.4585676E-01
110	4.5700000E+01	1.0000014E-01	2.4585676E-01
111	4.6266667E+01	1.5275264E-01	2.4585676E-01
112	4.5466667E+01	1.1546994E-01	2.4585676E-01

Erythemphotometrische Messungen von
Kaninchenhaut der Rötungsstufe 2
es werden jeweils die Mittelwerte aus
drei Messungen angegeben sowie deren
Standardabweichung und der Vertrauensbereich

GROUP	MEAN	SD	CONFIDENCE
1	3.8400000E+01	4.3589003E-01	3.1161572E-01
2	3.6866667E+01	5.7734972E-02	3.1161572E-01
3	3.7766667E+01	5.7735247E-02	3.1161572E-01
4	3.8033333E+01	5.7734972E-02	3.1161572E-01
5	3.7166667E+01	1.5275259E-01	3.1161572E-01
6	3.9466667E+01	5.7734972E-02	3.1161572E-01
7	3.7033333E+01	1.1546994E-01	3.1161572E-01
8	3.7100000E+01	4.5825760E-01	3.1161572E-01
9	3.7333333E+01	1.1547022E-01	3.1161572E-01
10	3.8100000E+01	9.9999905E-02	3.1161572E-01
11	3.7400000E+01	1.7320492E-01	3.1161572E-01
12	3.6533333E+01	5.7734972E-02	3.1161572E-01
13	3.6800000E+01	7.5498345E-01	3.1161572E-01
14	3.8200000E+01	1.0000014E-01	3.1161572E-01
15	3.7633333E+01	5.7734972E-02	3.1161572E-01
16	3.7600000E+01	1.7320492E-01	3.1161572E-01
17	3.7600000E+01	2.0000005E-01	3.1161572E-01
18	3.6333333E+01	1.5275259E-01	3.1161572E-01
19	3.7600000E+01	1.7320519E-01	3.1161572E-01
20	3.9400000E+01	4.5825760E-01	3.1161572E-01
21	3.8266667E+01	5.7735247E-02	3.1161572E-01
22	3.6000000E+01	5.2915021E-01	3.1161572E-01
23	3.8000000E+01	9.9999905E-02	3.1161572E-01
24	3.8933333E+01	2.0816667E-01	3.1161572E-01
25	3.6733334E+01	1.1547022E-01	3.1161572E-01
26	3.7966667E+01	1.5275238E-01	3.1161572E-01
27	3.7200000E+01	1.0000014E-01	3.1161572E-01
28	3.5833333E+01	6.3508524E-01	3.1161572E-01
29	3.6400000E+01	9.9999905E-02	3.1161572E-01
30	3.9200000E+01	1.7320519E-01	3.1161572E-01
31	3.8200000E+01	1.0000014E-01	3.1161572E-01

Erythemphotometrische Messungen von
Kaninchenhaut der Rötungsstufe 1
es werden jeweils die Mittelwerte aus
drei Messungen angegeben sowie deren
Standardabweichung und der Vertrauensbereich

GROUP	MEAN	SD	CONFIDENCE
1	4.4800001E+01	1.0000014E-01	3.5714879E-01
2	4.1900000E+01	0.	3.5714879E-01
3	4.2166667E+01	1.5275259E-01	3.5714879E-01
4	4.0166667E+01	5.7734972E-02	3.5714879E-01
5	4.4266667E+01	5.7735247E-02	3.5714879E-01
6	4.5100000E+01	9.9999905E-02	3.5714879E-01
7	4.4300001E+01	1.0000014E-01	3.5714879E-01
8	4.5033333E+01	5.7734972E-02	3.5714879E-01
9	4.4566667E+01	1.1546994E-01	3.5714879E-01
10	4.3300001E+01	2.0000005E-01	3.5714879E-01
11	4.3966667E+01	5.7734972E-02	3.5714879E-01
12	4.0766667E+01	3.0550501E-01	3.5714879E-01
13	4.0133333E+01	5.7734972E-02	3.5714879E-01
14	4.1500000E+01	9.9999905E-02	3.5714879E-01
15	4.1133334E+01	5.7735027E-01	3.5714879E-01
16	4.1533333E+01	3.7859397E-01	3.5714879E-01
17	4.1066667E+01	2.8867513E-01	3.5714879E-01
18	4.0600000E+01	9.9999905E-02	3.5714879E-01
19	4.0700000E+01	2.0000005E-01	3.5714879E-01
20	4.3400000E+01	1.7320519E-01	3.5714879E-01
21	4.2600000E+01	9.9999905E-02	3.5714879E-01
22	4.0633334E+01	1.2342339E+00	3.5714879E-01
23	4.0300000E+01	1.7320519E-01	3.5714879E-01
24	4.2433333E+01	3.2145517E-01	3.5714879E-01
25	4.2766667E+01	5.7735247E-02	3.5714879E-01
26	4.1100000E+01	9.9999905E-02	3.5714879E-01
27	4.2700000E+01	3.4641011E-01	3.5714879E-01
28	4.1066667E+01	5.7734972E-02	3.5714879E-01

Erythemphotometrische Messungen von Kaninchenhaut der Rötungsstufe 3
es werden jeweils die Mittelwerte aus drei Messungen sowie deren Standardabweichung und der Vertrauensbereich

GROUP	MEAN	SD	CONFIDENCE
1	2.8433333E+01	1.5275248E-01	2.2923972E-01
2	2.9166667E+01	5.7735110E-02	2.2923972E-01
3	2.8766667E+01	5.7734972E-02	2.2923972E-01
4	2.8233333E+01	5.7734972E-02	2.2923972E-01
5	2.7700000E+01	1.0000002E-01	2.2923972E-01
6	2.8300000E+01	1.0000002E-01	2.2923972E-01
7	2.8833333E+01	5.7735110E-02	2.2923972E-01
8	2.7600000E+01	4.3588983E-01	2.2923972E-01
9	2.9433333E+01	2.5166114E-01	2.2923972E-01
10	2.9833333E+01	5.7735110E-02	2.2923972E-01
11	2.8666667E+01	5.7735110E-02	2.2923972E-01
12	2.7466667E+01	1.1546994E-01	2.2923972E-01
13	2.8433333E+01	3.2145499E-01	2.2923972E-01
14	2.7600000E+01	1.7320505E-01	2.2923972E-01
15	2.8900000E+01	1.0000002E-01	2.2923972E-01
16	2.9666667E+01	5.7735110E-02	2.2923972E-01
17	2.5800000E+01	1.7320519E-01	2.2923972E-01
18	2.6066667E+01	5.7734972E-02	2.2923972E-01
19	2.7766667E+01	5.7734972E-02	2.2923972E-01
20	2.5800000E+01	2.6457511E-01	2.2923972E-01
21	2.6366667E+01	6.6583286E-01	2.2923972E-01
22	2.9000000E+01	1.7320505E-01	2.2923972E-01
23	2.9500000E+01	9.9999905E-02	2.2923972E-01
24	2.6800000E+01	1.0000002E-01	2.2923972E-01
25	2.4500000E+01	9.9999905E-02	2.2923972E-01
26	2.6700000E+01	1.0000002E-01	2.2923972E-01
27	2.4766667E+01	5.7734972E-02	2.2923972E-01
28	2.7500000E+01	0.	2.2923972E-01

Irene Kaufmann
Dipl.-Biol.

4 Düsseldorf, den 28.6.1982
Wiesbadener Str. 3

L e b e n s l a u f

30. 11. 1951	geboren in Bad Hersfeld als Tochter des Oberamtsrates Hans Schmidt und seiner Ehefrau Käthe Schmidt, geb. Ziegler
1958 - 1962	Volksschule Bad Hersfeld
1962 - 1970	Gymnasium Luisenschule, Bad Hersfeld
1970	Abitur
1970 - 1972	Biologie-Studium an der Justus-Liebig-Universität Giessen
1972 - 1976	Biologie-Studium an der Technischen Hochschule Darmstadt
1976 - 1976	Diplomarbeit im Fachgebiet Mikrobiologie über Katabolitrepression bei Hefe
1976	Diplom
seit 1976	Medizinstudium an der Universität Düsseldorf
1979 - 1980	Doktorarbeit über "Systematische Beurteilung von Hautirritationen" bei Prof. Gloxhuber und Prof. Ohnesorge; experimenteller Teil in den Laboratorien der Henkel KGaA
5/81 - 3/82	Praktisches Jahr in den Kliniken St. Antonius in Wuppertal
April 1982	3. Staatsexamen
seit 09.08.1975	verheiratet mit Dr. Jochen Kaufmann

Copy + Sofortdruck GmbH
Bilker Allee 173 4000 Düsseldorf 1 Telefon 02 11 / 31 70 20